ÉCOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1949 N° 13

LA PENICILLINOTHERAPIE en Chirurgie Vétérinaire

THÈSE

pour le Doctorat Vétérinaire

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Avril 1949

devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

par

PIERRE TREMOUILHE

né le 23 Juin 1921 à Allemans-de-Dropt (Lot-et-Garonne)

Président : M. SENDRAIL, *professeur à la Faculté de Médecine*

Assesseurs : M. DARRASPEN, *professeur à l'Ecole Vétérinaire*

M. LASSERRE, *professeur à l'Ecole Vétérinaire*

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Palais
TOULOUSE

1949

LA PENICILLINOTHERAPIE

en

Chirurgie Vétérinaire

ÉCOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE
ANNÉE 1949 N° 13

LA PENICILLINOTHERAPIE
en
Chirurgie Vétérinaire

THÈSE
pour le Doctorat Vétérinaire
(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Avril 1949
devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

par

PIERRE TREMOUILHE
né le 23 Juin 1921 à Allemans-de-Dropt (Lot-et-Garonne)

Président : M. SENDRAIL, *professeur à la Faculté de Médecine*
Assesseurs : M. DARRASPEN, *professeur à l'Ecole Vétérinaire*
M. LASSERRE, *professeur à l'Ecole Vétérinaire*

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Palais
TOULOUSE
—
1949

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

PERSONNEL ENSEIGNANT

	MM.
Directeurs honoraires	CUILLÉ.
	MARTIN.
Professeur honoraire	LECLAINCHE.
Directeur	PONS.

PROFESSEURS

Chimie et Pharmacie	GODFRAIN.
Anatomie	FLORENTIN.
Physiologie	BRUNAUD.
Anatomie Pathologique, Inspection des viandes	LOMBARD.
Parasitologie	BRIZARD.
Médecine	DARRASPEN.
Chirurgie	LASSERRE.
Pathologie du Bétail	BERTHELON.
Maladies Microbiennes	SAURAT.
Zootechnie	PONS.

AGRÉGÉS

Anatomie	BENOIT.
Médecine	FLORIO.
Chirurgie	PUGET.
Zootechnie	LADRAT.

CHEFS DE TRAVAUX

Pathologie du Bétail	TOURNUT.

ASSISTANTS

Pathologie du Bétail et Maladies Microbiennes	LAUTIÉ.

COURS COMPLÉMENTAIRE

Pisciculture et maladies des poissons	SECONDAT.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (Délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891, et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PERE ET A MA MERE

Ce travail ne sera qu'un bien faible témoignage de mon grand amour filial et de ma profonde reconnaissance pour ceux qui ont su me faire aimer et choisir ce dur et beau métier.

A MA FEMME ET A MES FILS

En gage de toute mon affection.

A MON FRERE, A MES SŒURS
ET A MES BEAUX-FRERES

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SENDRAIL

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la Présidence du Jury de notre thèse.

À NOTRE JURY DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LASSERRE

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Chevalier de la Légion d'honneur.

Il fut pour nous le maître bienveillant qui sut nous convaincre de la beauté et de la grandeur de l'art qu'il nous enseigna.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde et respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARRASPEN

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Chevalier de la Légion d'honneur.

Pour la bienveillance, presque paternelle, qu'il nous a constamment témoignée.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PUGET

Agrégé des Ecoles Nationales Vétérinaires.

Que nous remercions vivement des conseils éclairés qu'il nous a prodigués avec tant de sollicitude et de dévouement.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A TOUS NOS MAITRES

AVANT-PROPOS

C'est pour nous un devoir bien agréable à remplir, que de redire ici à tous nos maîtres, notre reconnaissance et notre gratitude pour l'enseignement qu'ils nous ont prodigué durant les quatre années passées auprès d'eux.

Nous tenons à remercier ici, d'une manière toute particulière, M. le Professeur LASSERRE, pour l'intérêt bienveillant qu'il n'a cessé de nous témoigner et pour les marques de confiance qu'il a bien voulu nous accorder.

Nos vifs remerciements vont aussi à M. le Chef de travaux agrégé PUGET. Malgré ses occupations absorbantes, il a toujours mis à notre disposition ses travaux, ses recherches; il nous a toujours guidé avec une compétence et une amabilité qui n'ont d'égales que notre gratitude à son égard.

Nous voulons remercier aussi nos confrères, qui nous ont transmis avec empressement les observations qui nous intéressaient, pour les ajouter aux nôtres.

Tous ceux qui, de loin ou de près, nous ont permis de réaliser notre thèse, trouveront ici l'expression de notre profonde gratitude. Une mention spéciale est adressée à notre aîné, le Docteur BORREL, de l'Institut de Sérothérapie de Toulouse, qui a mis, avec son affabilité

coutumière, sa science et ses laboratoires à notre disposition.

Notre dette de reconnaissance serait grandement incomplète si nous omettions notre père, Docteur vétérinaire à Allemans-du-Dropt. Par son dévouement et par ses conseils de tous les jours, il fit de nous un praticien. Nous n'aspirons qu'à une chose : nous montrer toujours digne de lui.

INTRODUCTION

La Pénicilline a déjà fait l'objet d'innombrables publications. Mais, lorsque nous avons voulu, pour la première fois, utiliser ce médicament, nous nous sommes trouvé dans l'embarras pour préciser la conduite du traitement. Si les publications d'ordre scientifique étaient nombreuses, rares étaient celles qui, se penchant sur les problèmes de la clinique rurale, pouvaient guider le praticien.

C'est alors qu'il nous vint à l'idée de préciser et de publier nos observations sous forme de thèse de doctorat vétérinaire.

Pour présenter un travail plus précis, nous avons limité notre sujet à l'étude de la pénicillinothérapie en chirurgie vétérinaire.

Dans la première partie, nous rappellerons très brièvement les bases scientifiques de la pénicillinothérapie; dans la seconde partie, nous étudierons quelques applications de la Pénicilline en clinique chirurgicale. Puis, après avoir relaté nos observations, nous conclurons à la précieuse efficacité de cet antibiotique judicieusement utilisé contre une flore microbienne déterminée.

PREMIERE PARTIE

Les Fondements de la Pénicillinothérapie

Nous ne ferons pas un exposé complet des connaissances actuelles. Nous présenterons simplement une étude succincte des données que doit connaître tout praticien pour utiliser rationnellement la Pénicilline.

I. HISTORIQUE

La Pénicilline fut découverte fortuitement par l'Anglais FLEMING. Alors qu'en 1929, il étudiait des cultures de staphylocoques, une moisissure de l'air vint souiller ses ensemencements et, dit-il, « on remarqua qu'autour d'une large colonie de cette moisissure, les colonies de staphylocoques devenaient transparentes et étaient en voie de lyse ».

Par ce fait du hasard, l'observateur savant était amené à penser qu'un principe se dégageait de la moisissure et lysait le staphylocoque. Séduit par cette découverte. FLEMING s'attacha à l'étude de cette moisissure et à son identification. « Les colonies offraient l'aspect d'une

masse blanche, duveteuse, se développant avec rapidité et sporulant en quelques jours. Le centre prenait une teinte vert foncé et en quatre ou cinq jours apparaissaient des goutelettes jaunâtres qui diffusaient dans le milieu. » Il fallait pour cela une température de 20° et le contact de l'air.

L'auteur trouvait cette moisissure très proche du *Penicillium Rubrum*, mais ce fut THORN, en 1930, qui l'identifia. C'était le *Penicillium notatum Westling*.

Ce *Penicillium* n'agit pas par simple contact; son pouvoir antibiotique est dû à un principe qu'il secrète et que FLEMING baptisa Pénicilline. Soluble dans l'eau, résistant à 80°, perdant une partie de son pouvoir à l'ébullition, inactivée à 115°, la Pénicilline filtre à travers les bougies en porcelaine. La quantité élaborée augmente avec le temps de culture.

Après avoir défini ces propriétés de la Pénicilline, FLEMING fixa son comportement et l'utilisa au laboratoire. Son effet antibiotique est souvent rapide, mais, fait particulièrement saillant, « l'action anti-microbienne ne se manifeste pas dès le premier contact avec le germe sensible; en effet, une pousse initiale du microbe est indispensable pour que la lyse s'accomplisse ».

Ces découvertes ont servi de bases à tous les chercheurs qui se sont penchés sur ce problème; mais, pendant quelques années, la question fut laissée en sommeil. Elle ne revint à l'ordre du jour que dix ans plus tard, en Angleterre, puis en Amérique.

En 1939-1940, CHAIN, puis FALK en collaboration avec toute l'équipe d'Oxford : ABRAHAM, FLECHTER,

Gardner, Jennings, Baker, Holiday, Robinson, Orr-Ewing, Sanders, étudièrent le mode de préparation de la Pénicilline brute, sa concentration et sa purification, son comportement à l'égard des tissus et des humeurs, son absorption et son élimination. Ils utilisèrent la Pénicilline sur quelques malades.

Les publications de ces auteurs attirèrent l'attention des Américains sur l'intérêt pratique de la Pénicilline. Coghill et Mayer avaient commencé des études sur le *Penicillium*. Florey et Heatley intéressèrent l'industrie à la préparation de la Pénicilline. *The Commitee of Medical Research* et *The National Research Council* obtinrent rapidement une grande quantité de Pénicilline et passèrent à l'expérimentation clinique sous le contrôle de Chester Keefer. Une riche moisson de publications fut le fruit de ces efforts.

Les circonstances créées par la dernière guerre nous firent rester à l'écart du problème. Seuls, quelques échos parvenus jusqu'à nous avaient éveillé nos chercheurs. Dès 1942, l'Institut Pasteur étudia une souche de *Penicillium notatum* et le livra à l'industrie française. Obligée de travailler en secret, gênée par la pénurie générale, notre industrie ne put fabriquer qu'en 1947 la Pénicilline nécessaire aux besoins du pays. Mais, dès la libération, la Pénicilline anglo-américaine fut utilisée en France pour la thérapeutique humaine.

L'extension de la pénicillinothérapie à la pathologie vétérinaire vint plus tard.

Les expérimentations anglo-américaines nous avaient montré l'efficacité de l'antibiotique contre la gourme, la lymphangite épizootique, la mammite streptococcique, etc.

En France, l'expérimentation clinique commença en 1946 avec la Pénicilline anglaise ou américaine et, en 1947, avec la Pénicilline française. Depuis, la pénicillinothérapie est devenue courante.

II. PENICILLIUM NOTATUM

Penicillium notatum est un champignon appartenant, dans l'ordre des ascomycètes, à la famille des périsporiacées. Son thalle est filamenteux, ramifié, cloisonné. L'appareil reproducteur est formé de périthèces et de conidiophores, le tout disposé en forme de pinceau. C'est cette disposition qui a donné son nom au champignon (en latin : *Penicillium*, pinceau).

Le mode de culture de cette moisissure présente un gros intérêt, puisqu'elle est à la base de toute la production de Pénicilline.

Au laboratoire, on utilise surtout le milieu de Czapeck-Dox :

$Na\ NO^3$	3 gr.
$KH^2\ PO^4$	1 gr.
K Cl	0 gr. 5
$Mg\ SO^4\ 7\ H^2\ O$	0 gr. 5
$Fe\ SO^4\ 7\ H^2\ O$	0 gr. 01
Glucose	40 gr.
Extrait de levure	5 gr.
Eau	1.000 cm^3

et celui de Gorodkowa :

Gélose.	40 gr.
Peptone.	10 gr.
Glucose.	10 gr.
Eau distillée.	1.000 cm^3

Ces solutions, pour être ensemencées, sont placées soit en boîte de Roux, soit dans des récipients en faïence glacés à l'intérieur, ayant la forme d'un parallélipipède aplati. Dans ces vases, le milieu ne doit pas dépasser l'épaisseur de 1 cm. 7 à 2 cm.

Dans l'industrie, ces méthodes sont délaissées au profit de techniques nouvelles à rendement plus élevé.

Clipton a perfectionné la méthode de culture en surface en utilisant des cylindres de 1 m. 37 de haut, chargés de copeaux de hêtre stérilisés et imbibés de bouillon de culture. Un courant d'air traverse le cylindre. La Pénicilline est extraite par rinçage des copeaux avec le même milieu.

Srinivasa Rao a obtenu un meilleur rendement avec un milieu solide : son et eau à parties égales. On a utilisé aussi le mélange extrait de maïs et sucre.

Mais les dernières techniques ont permis la culture du champignon en profondeur grâce à une souche de *Penicillium* spécialement sélectionnée. On utilise de grandes cuves de fermentation munies d'agitateurs à rotation et d'un système d'aération par air stérile. La moisissure pousse sous forme de petites boules, ressemblant au tapioca. Le rendement, très intéressant, va de 40 à 80 unités Oxford par centimètre cube en deux jours.

Ces cultures de *Penicillium notatum* présentent des caractères communs. Tout d'abord, des variations de couleurs : le premier jour, on peut voir une croissance duveteuse comme de la gaze; le troisième jour, ce *mycelium* apparaît blanc pour virer au bleu-vert vingt-quatre heures après. Le pH a évolué lui aussi. De 6-7 au début, il tombe à 3 au troisième jour et remonte progressivement jusqu'à 8. D'après TAYLOR, le maximum de la sécrétion pénicillinique correspond au voisinage de la neutralité.

Dans l'évolution de ces cultures, il nous faut noter aussi l'apparition de goutelettes jaunes vers le quatrième jour.

Pour récolter la Pénicilline, on soutire le milieu. LEVADITI nous signale que si on remplace ce milieu soutiré par un milieu neuf, il se formera dans celui-ci de nouvelles quantités de Pénicilline, et cela deux fois plus vite que la première fois. Ce changement a pu être opéré quatorze fois de suite par l'auteur. Ce fait présente un intérêt pratique très important.

III. LA PENICILLINE

Nous venons d'assister à la découverte du *Penicillium notatum*, à son identification, puis à sa culture; voyons maintenant sa sécrétion, la Pénicilline brute et ses formes purifiées.

***

a) *Pénicilline brute :*

On entend par Pénicilline brute la sécrétion de *Penicillium notatum* telle qu'elle est élaborée par les cultures de cette moisissure.

C'est avec cette forme de Pénicilline que Fleming fit ses premières expérimentations de laboratoire. Il étudia notamment son action antibiotique et il en dit : « C'est sur les cocci pyogènes et le groupe diphtérique que l'effet bactériostatique se révèle le plus intense. Le staphylocoque, quelle que soit sa couche, est le plus sensible; il en est de même du streptocoque et du pneumocoque.

La vulnérabilité du streptococcus viridans est assez variable, alors que celle de certains cocci gram négatifs (méningocoque, gonocoque) est des plus marquée. Le bacille diphtérique est moins touché que le staphylocoque. »

Les propriétés antibiotiques de la Pénicilline brute sont donc précieuses; malheureusement, l'emploi de cette Pénicilline présente quelques inconvénients. Tout d'abord, on lui reproche son instabilité. Elle ne résiste pas à la chaleur et doit être conservée au-dessous de 4°. Ce fait constitue un très grave inconvénient : si les hôpitaux peuvent assez facilement disposer d'appareils frigorifiques, le transport reste difficile, et impossible l'emploi de cette Pénicilline en clientèle vétérinaire rurale. Un autre inconvénient vient des substances pyrétogènes contenues dans cette Pénicilline brute. Celles-ci sont en effet responsables de tous les accès fébriles qui suivent les injections. C'est à elles ou à d'autres impuretés contenues dans la Pénicilline brute qu'ont été imputés les divers accidents signalés consécutivement à la pénicillino-

thérapie : frissons, éosinophilie, sensation de brûlure au point de l'injection, céphalalgie, pâleur ou rougeur du visage, goût désagréable, picotements testiculaires, urticaire, crampes abdominales, azotémie passagère. On a encore reproché à la Pénicilline brute l'inconstance de sa valeur antibiotique. Dans des cultures en tous points comparables, des impondérables font qu'on obtient des pénicillines brutes à pouvoirs antibiotiques différents.

*
**

b) *Concentration et purification :*

C'est pour remédier à ces inconvénients qu'on a cherché à isoler le principe actif de la Pénicilline brute. La première opération est une concentration et une purification. La Pénicilline brute est filtrée, acidifiée et pulvérisée en fines gouttelettes sur une colonne d'acétate d'amyle qui dissout la Pénicilline. Cette Pénicilline est extraite du solvant par lavage à l'eau, puis décolorée au noir animal et extraite plusieurs fois à l'éther. L'extrait éthéré le plus concentré est alors passé à travers une colonne d'absorption d'alumine de Brockmann.

Dans cette colonne, on distingue quatre couches qui sont ainsi décrites par Abraham, Chain et leurs collaborateurs : « de haut en bas :

1° Une couche sombre, orange brun; cette couche contient peu de Pénicilline;

2° Une couche jaune clair contenant la plus grande partie de la Pénicilline, mais pas de principes pyrétogènes;

3° Une couche orange, qui contient une petite quantité de Pénicilline et, en partie, les substances pyrétogènes;

4° Une couche brunâtre ne renfermant pratiquement pas de Pénicilline.

La quatrième est rejetée. Le reste est lavé à l'éther, puis élué avec du tampon au phosphate d'où la Pénicilline est à nouveau extraite à l'éther. Pour finir, elle est épuisée à l'eau.

Une centaine de litres de milieu, contenant 150.000 unités Oxford fournissent un rendement d'environ 1 gr. de substance thérapeutique, contenant environ 45.000 unités Oxford. Ainsi, un tiers de la Pénicilline est effectivement extrait sous une forme convenant à l'injection intraveineuse. »

Quant à sa constitution chimique, des chercheurs anglais et américains, travaillant en commun, ont établi que la Pénicilline courante est constituée par un mélange en proportions variables de quatre pénicillines très voisines les unes des autres. La formule chimique étant établie, on a naturellement essayé d'en faire la synthèse réalisée par DUVIGNEAUD en 1946. Cependant, les rendements de synthèse sont si infimes qu'ils ne peuvent concurrencer la production biochimique.

⁂

c) *Les Pénicillines thérapeutiques :*

Les quatre pénicillines connues pour le moment ont été dénommées : Pénicilline F ou I, G ou II, X ou III, et K ou IV, les lettres correspondant à la nomenclature américaine, les chiffres à celle des chimistes anglais. Ces produits qui possèdent dans leur chaîne un noyau commun. ne se distinguent que par l'existence de chaînes secondaires différentes. Dans la Pénicilline brute ordinaire, ce sont les pénicillines G et K qui prédominent, les variétés F et X n'y existent qu'en faibles quantités. Or, dans l'organisme, la Pénicilline K est assez rapidement détruite, alors que la Pénicilline G persiste un temps relativement long, ce qui facilite son action antibactérienne. Cette considération suffit à justifier l'isolement de la Pénicilline G qui présente par ailleurs les avantages suivants: c'est un produit blanc cristallisé dont les solutions ne présentent pas de coloration sensible et sont indolores en injections intra-musculaires. Sa conservation à l'état sec est bonne à la température ordinaire et le stockage à la glacière est inutile.

Les premières pénicillines étaient des pénicillinates de sodium ou de calcium qu'il fallait conserver à des températures inférieures à 5°. Actuellement, ce sont des esthers méthylique ou éthylique. Ils sont plus stables que les précédents et s'éliminent moins rapidement.

*
**

d) *Pouvoir antibiotique. — Unité Oxford :*

Le pouvoir antibiotique de la Pénicilline est mesuré en unités Oxford.

L'unité Oxford est la quantité de Pénicilline qui, dissoute dans 50 cc. de bouillon à base d'extrait de viande. inhibe entièrement le développement d'une souche étalon de staphylocoque.

Avec une telle unité nettement définie, il est possible de mesurer le pouvoir antibiotique de la Pénicilline vis-à-vis des différents germes de la pathologie humaine ou vétérinaire. Des travaux d'ABRAHAM, CHAIN et de leurs collaborateurs sur ce sujet, LEVADITI conclut après vérification dans son laboratoire : « La réceptivité des diverses espèces microbiennes est des plus inégales. Se révèlent comme étant les plus vulnérables les espèces suivantes : gonocoque, méningocoque, staphylocoque, streptocoque pyogène, bactéridie charbonneuse. Viennent ensuite toute une série de germes dont la résistance est de plus en plus accusée, tel le *streptococcus viridans*, les bacilles appartenant au groupe typho-paratyphique, le *bacterium coli*, etc. La vulnérabilité ne semble pas être intimement liée à la colorabilité par le gram. En effet, certaines bactéries gram négatives se montrent extrêmement sensibles, alors que d'autres, par exemple bacille tyhique ou le *bacterium coli*, le sont infiniment moins. »

Pour concrétiser les connaissances actuelles, nous reproduisons ci-dessous un tableau dressé par LEVADITI :

GERMES

SENSIBLES	PLUS OU MOINS SENSIBLES
Pneumocoque.	Haemophylus influenza.
Streptocoque hémolytique.	Escherichia coli.
Staphylocoque.	Bacillus typhosus.
Méningocoque.	Bacillus dysenteriae.
Gonocoque.	Bacillus paratyphosus A.
Streptocoque viridans.	Bacillus enteritidis.
Bacillus subtilis.	Bacille pyocyanique.
Clostridium histolyticus.	Bacillus fluorescens.
Bacillus sporogènes.	Bacillus podigiosus.
Bacillus œdématiens.	Bacille de Friedländer.
Bacillus Sordelli.	Staphylocoque blanc.
Lacto bacillus.	Microcoque blanc.
Cryptococcus hominis.	Monilia albicans.
Clostridium Welchii.	Monilia Kruzei.
Vibrion septique.	Monilia candida.
	Bacille tuberculeux.

Il convient d'ajouter à la liste des germes sensibles quelques germes intéressant particulièrement la pathologie vétérinaire : le *streptococcus equi*, le *streptococcus pyogenes* et le *bacterium viscosum equi* dont la sensibilité nous est signalée par DINNOCK; le cryptocoque de RIVOLTA et le bacille du rouget d'après VELU. Ce dernier nous signale aussi comme pénicillino-sensible le bacille de SCHMORL ou bacille de la nécrose. mais BASSET a émis des réserves sur ce point.

⁂

e) *Mode d'action :*

L'effet antibiotique de la Pénicilline est donc évident. mais quel en est le mode d'action ?

De nombreux savants se sont penchés sur ce problème sans parvenir à le résoudre d'une façon irréfutable.

Aux fortes concentrations (100 U. O./cc.) on observe rapidement l'arrêt de croissance bactérienne suivi de la lyse des corps microbiens. Cette lyse paraît caractéristique du staphylocoque. Elle ne se produit que sur des germes vivants. Pour d'autres germes, il y a seulement arrêt de la croissance. Si l'on pousse plus loin l'étude de ce phénomène, on constate que, pour des concentrations plus faibles, la destruction n'est pas complète; au bout d'un temps variable, le germe recommence à se multiplier. On observe alors en général une croissanse interrompue par une seconde lyse partielle; quelle que soit la Pénicilline utilisée, ces différentes phases se retrouvent : arrêt de la croissance, lyse, prolifération post-lytique, coupée par une seconde lyse partielle.

L'action de la Pénicilline est très rapide, même à des concentrations très faibles (0,06 U. O./cc.). La destruction des germes, bien qu'elle soit massive, n'est pas complète. Si les défenses de l'organisme se révèlent incapables de terminer cette destruction, on peut s'attendre dans certains cas à une rechute due à la reprise de la prolifération microbienne. Car, si pour certains auteurs, la Pénicilline est un principe bactéricide, pour d'autres, elle ne serait que bactériostatique. Cependant, la question n'est pas tranchée : la Pénicilline n'est ni absorbée, ni détruite par les bactéries; elle n'agit que sur des germes en voie de division. En résumé, il y aurait d'une part lyse de micro-organismes en voie de division, d'autre part bactériostase des germes persistants avec maintien de leur potentiel respiratoire et augmentation de leur volume. Ces microbes persistants ne deviendraient pas pénicillino-résistants.

Le phénomène de lyse est attribuable à des modifications structurelles de la membrane, le phénomène de

stase, au blocage de certains composants de l'appareil enzymatique, en particulier de ceux qui assurent la division.

Le sort de ces germes persistants est facile à prévoir : cultivés *in vitro*, ils pullulent comme si de rien n'était, mais dans l'organisme, ils deviennent la proie des phagocytes qui les digèrent et finalement les détruisent.

***

f) *Pénicillino-résistance. — Antipénicilline :*

Malheureusement, il y a des exceptions à l'action antibiotique de la Pénicilline : d'une part, certains germes normalement sensibles à la Pénicilline deviennent tout à coup insensibles; d'autre part, d'autres germes secrètent des principes inhibant la Pénicilline.

Il est possible de créer à volonté des souches résistantes à la Pénicilline *in vitro* et *in vivo*. On habitue le germe à la présence de concentrations progressivement élevées de Pénicilline. « La résistance est transmissible héréditairement, il s'agit donc d'un caractère acquis persistant. Les souches rendues réfractaires aux sulfamides sont vulnérables par la Pénicilline. Ces constatations expliquent l'efficacité thérapeutique de la Pénicilline dans des cas d'infections résistantes aux sulfamides. Mais ne faut-il pas craindre qu'à force d'une thérapeutique pénicillinique systématiquement appliquée sur une grande échelle, il se créera, chez l'homme, des variétés de gonocoques, méningocoques, staphylocoques, pneumocoques résistantes à la Pénicilline, comme ce fut le cas des germes sulfamido-résistants ? » (Levaditi).

C'est par un mécanisme tout autre que les microbes comme *Escherichia coli*, ou *Para-colon bacillus* échappent à l'effet antibiotique de la Pénicilline : ils sécrètent un principe capable de neutraliser la Pénicilline dans le tube à essai. Il s'agit d'un principe thermolabile, se détruisant par un chauffage à 65°, agissant mieux en milieu neutre, ne dialysant pas et se conservant parfaitement à basse température. Tout porte à croire qu'il s'agit d'une enzyme. Outre *Escherichia coli* et *Para-colon bacillus* déjà cités, *Proteus vulgaris* et le Bacille pyocyanique sont capables de sécréter l'antipénicilline.

Cette antipénicilline est douée d'une action néfaste dans le traitement des associations microbiennes à colibacille. Le coli se protégeant par sa sécrétion, protège en outre le microbe associé, même s'il est normalement sensible. De là, des échecs thérapeutiques causant quelques surprises.

Après avoir mis en évidence cette antipénicilline, on a été amené à étudier le comportement des cellules, des tissus, des humeurs, du pus, des autolysats tissulaires à l'égard de la pénicilline. En effet, toute action thérapeutique serait impossible si le sang ou les organes étaient dotés de pouvoir antipénicillinique.

Il n'en est rien et, de surcroît, la Pénicilline est un principe pratiquement inoffensif pour les leucocytes et les cellules animales en voie de croissance.

IV. LE CYCLE DE LA PENICILLINE DANS L'ORGANISME

Ce cycle peut être divisé en trois stades : absorption, concentration sanguine et élimination.

Absorption :

Les voies d'absorption sont nombreuses, mais d'inégale valeur. La Pénicilline injectée par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée se résorbe rapidement, pénètre dans le sang et lui confère son pouvoir bactériostatique.

Il n'en est pas de même lorsque ce médicament est ingéré. Le faible pH de l'estomac détruit la Pénicilline et son effet thérapeutique est nul. Pour éviter cet inconvénient, on place le médicament à l'abri de l'acidité gastrique : on administre en un même comprimé la dose de Pénicilline et du citrate trisodique ; l'absorption est réelle, mais lente et tout à fait incomplète. Par voie rectale, l'effet antagoniste du *Bacterium coli* anihile la Pénicilline.

La voie parentérale paraît plus intéressante : par voie veineuse, la Pénicilline est rapidement résorbée et excrétée en partie par l'émonctoire rénal. Elle disparaît du sang après une à trois heures. Son absorption est plus lente lorsque le médicament est injecté par voie intramusculaire ou sous-cutanée, mais sa concentration sanguine est plus persistante.

Concentration sanguine :

L'étude de cette concentration sanguine est très intéressante. En effet, d'après Rammelkamp et Keefer, il faut que le sérum sanguin contienne au moins 0,156 U. O. par centimètre cube pour que l'effet antibiotique à l'égard du staphylocoque puisse se manifester. Mais Marshall prétend que l'effet antibactérien de la Pénicilline persiste bien après la disparition du sang de toute trace de ce principe.

Si l'on administre 100.000 U. O. par vingt-quatre heures, on décèle dans le sang 0,05 U.O. quand le médicament est injecté par voie sous-cutanée et 0,10 U. O. quand l'injection est effectuée dans les veines. Mais si l'administration de la Pénicilline par voie veineuse est suivie d'une concentration rapide de ce principe dans le sérum, par contre cette concentration diminue plus lentement après un traitement intramusculaire.

De toutes façons (la Pénicilline retard mise à part), la chute du taux de Pénicilline dans le sérum est rapide : en trois heures, il passe de 0,96 U.O. à 0,06 après un traitement unique de 50,000 U. O. C'est là la principale raison de la méthode consistant à pratiquer les injections toutes les trois heures. Des doses de 15.000 U. O. administrées toutes les deux heures (au total 90.000 U. O.) maintiennent d'une manière sûre le pouvoir bactériostatique pendant douze heures chez l'homme, tandis que 100.000 U. O. administrées en une seule fois ne rendent le milieu sanguin actif que pendant cinq à six heures.

Elimination :

Quelle que soit la voie d'administration, une partie de la Pénicilline est fixée par l'organisme; une autre, environ 50 %, s'élimine par l'urine, sans léser le rein. Le centre militaire de la Pénicilline s'essaya et réussit à récupérer cette part de Pénicilline en traitant l'urine des malades pénicillinés.

Nous venons de suivre rapidement la Pénicilline dans son cycle à travers l'organisme. Pour préciser ce cycle, nous reproduisons ici un tableau des concentrations de Pénicilline dans les tissus et les humeurs après une injection massive.

TISSUS ET HUMEURS	UNITES PAR GR. OU PAR CM³		
	UNE HEURE APRÈS	DEUX HEURES	TROIS HEURES
Foie	4,77	Traces	Traces
Bile	6,65	—	4,99
Cœur	2,41	—	Traces
Rein	13 38	Traces	»
Poumon	8,91	»	»
Muscles	1,90	»	»
Peau	6,06	»	»
Nerfs	0	0	0
Cerveau	0 ou traces	0	0
Dure-mère	0 ou traces	—	—
Moelle osseuse	0	0	0
Pancréas	2,69	-	Traces
Capsules surrénales	2,72	0	0
Rate	1,89	—	Traces
Muqueuse buccale	8,39	Traces	0
Intestin grêle	9,68	—	0

Ce tableau de LEVADITI permet au thérapeute d'imaginer la répartition topographique de la Pénicilline dans l'organisme. Alors qu'il est facile d'atteindre un bacille logé dans le foie ou le rein, il sera bien plus difficile d'atteindre celui qui s'abritera dans le cerveau ou dans la moelle.

DEUXIEME PARTIE

Utilisations Cliniques de la Pénicilline en Chirurgie Vétérinaire

Nous limiterons notre travail à l'étude de la pénicillinothérapie dans le domaine de la pathologie chirurgicale vétérinaire. Nous ne ferons qu'analyser rapidement la bibliographie intéressant cette question pour étudier plus profondément la pénicillinothérapie des affections que nous avons eu le loisir d'observer.

Notre étude est basée sur des observations personnelles ou sur des observations recueillies, soit au Service de Pathologie chirurgicale de l'Ecole Nationale de Toulouse, soit auprès de quelques confrères.

I. GENERALITES

La pénicillinothérapie des affections chirurgicales en médecine vétérinaire repose sur des notions acquises à la suite de l'expérimentation au laboratoire, de l'expérimentation à la clinique humaine et enfin de l'expérimentation à la clinique vétérinaire.

L'expérimentation au laboratoire est la plus longue et la plus ancienne. Dès sa découverte, FLEMING, avec la collaboration de l'Ecole anglaise, commença la tâche. L'Ecole américaine, puis les chercheurs du monde entier continuèrent. *In vitro* et *in vivo*, ils déterminèrent la liste des germes pénicillino-sensibles.

Nantis de leurs découvertes, les Anglo-saxons s'enhardirent et passèrent à l'expérimentation clinique chez l'homme. D'abord limité aux hôpitaux, le champ des observations se trouva subitement élargi par la guerre. Dans ce dernier domaine, la pénicillinothérapie des affections chirurgicales se développa considérablement. A la fin de la guerre, la pénicillinothérapie se généralisa dans le monde et partout les succès obtenus se multiplièrent.

L'expérimentation à la clinique vétérinaire est beaucoup moins riche. Certes, les Américains emploient la Pénicilline depuis longtemps, mais des publications qui nous sont tombées sous les yeux, nous avons l'impression que l'expérimentation a été désordonnée, guidée par le hasard. Quant à la France, la Pénicilline était restée longtemps trop rare et notre expérience est encore récente,

Par ce travail, nous voudrions concourir à étendre l'expérimentation vétérinaire et mettre nos observations au service des chercheurs.

Au Congrès de la Pénicilline de Londres, FLEMING a fait le point des connaissances actuelles sur la pénicillinothérapie en énonçant ces règles :

1° N'utiliser la Pénicilline que dans les infections à microbes sensibles à la Pénicilline.

2° Administrer la Pénicilline de manière à ce que les microbes soient atteints.

3° Utiliser des doses suffisantes.

4° Prolonger le traitement assez longtemps.

Prenant ces règles pour fil directeur de notre seconde partie, nous étudierons successivement les indications de la Pénicilline, ses utilisations locales, le traitement général, l'appréciation des résultats et l'interruption du traitement, les associations thérapeutiques et enfin les inconvénients.

II. INDICATIONS

Les indications de la Pénicilline en médecine vétérinaire sont les mêmes qu'en médecine humaine, mais il convient de leur en ajouter quelques autres particulières aux animaux.

La liste déjà longue des affections de l'homme relevant de la pénicillinothérapie est peut-être encore incomplète.

Nous n'en donnons qu'un aperçu; outre les méningococcies, les tréponémoses et les affections à pneumocoques, nous retiendrons utilement : les infections staphylococciques avec ou sans bactériémie, les infections à Clostridia, les infections à streptocoques hémolytiques graves avec ou sans bactériémie, les infections sulfamidorésistantes compliquées ou non.

Chez nos animaux, nous ajouterons à la liste des infections précitées : la gourme, les lymphangites, les mammites, les gangrènes, le charbon, le rouget, les suppurations dues au bacille de la nécrose, certaines arthrites ou polyarthrites, les piroplasmoses, theilerioses, leptospiroses.

Personnellement, dans le domaine de la pathologie chirurgicale vétérinaire, nous avons utilisé la pénicillinothérapie avec succès dans le traitement des abcès, de l'érysipèle phlegmoneux du cheval, des synovites suppurées, de l'exanthème coïtal, de lymphangites suppurées, de gangrènes post-opératoires, post-partum ou post-traumatiques, de la trombophlébite de la jugulaire, de phlébites spermatiques, de péritonites traumatiques, d'arthrites et polyarthrites des poulains nouveaux-nés, d'arthrites traumatiques, de plaies importantes pénétrantes ou non.

A ces indications, nous ajouterons en la soulignant, la prévention de nombreuses complications des traumatismes opératoires ou accidentels.

En chirurgie, nous avons à faire à un cas un peu particulier. En effet, l'infection est d'origine focale, et soit naturellement, soit grâce à nos méthodes opératoires, le foyer est souvent accessible. Il nous est donc possible d'intervenir localement ou par voie générale,

III. PENICILLINOTHERAPIE LOCALE

De très nombreux auteurs ont loué les avantages de cette méthode. Elle est d'ailleurs rationnelle quant à son but : porter le remède à la source même du mal.

Parmi ces auteurs, nous citerons pour la pathologie humaine : Florey, Kermey, Ferrand, Tardieu, Curtillet, Poinot, Petriat, Doutre, Sautey, Bénard, Chatot, Lemerre, Laporte, Mondor, Béthoux, Monod, Verhoeghe, Lorriaux, Coll, Martin, Surreau. Pour la pathologie vétérinaire : Heilman, Herrel, Wolfe, Monfrais, Fabry, Boyer, Oger, Velu, Benoist, Chabanas, Robin.

Des publications de ces auteurs, il ressort que la Pénicilline a une molécule trop volumineuse pour bien diffuser dans les méninges, le tissu osseux ou le tissu fibreux si elle est introduite par voie parentérale. Chaque fois que l'infection intéressera ces tissus, la pénicillinothérapie locale peut devenir une nécessité. Elle est de plus un excellent adjuvant de la pénicillinothérapie générale dans les autres cas. Quelquefois même, pourra-t-elle s'y substituer.

D'autre part, elle est toujours intéressante du point de vue économique. Quand l'affection est localisée, la concentration utile de Pénicilline est obtenue *loco dolenti*, avec des quantités de produit bien moindres si nous nous contentons d'inonder le foyer, que si nous voulons imprégner le foyer en même temps que l'organisme tout entier.

Ces avantages peuvent se concrétiser, car la Pénicilline est atoxique pour les leucocytes et active même en pré-

sence de pus et d'autolysats. Nous pourrons donc l'injecter dans un abcès et elle pourra agir sans que l'on soit préalablement obligé d'en vidanger le pus.

A côté de ces possibilités thérapeutiques, nous devons signaler le très grand intérêt de la Pénicilline employée localement à titre préventif. Chaque fois que nous avons des traumatismes accidentels ou opératoires, l'emploi de pansements pénicillinés peut éviter la plupart des suppurations et des autres complications plus graves. Lagro et Roux-Berger ont réussi régulièrement des sutures primitives des plaies sous le couvert de ce procédé.

Les formes d'application de la Pénicilline sont nombreuses. Elles s'adaptent à la nature du foyer. Nous les diviserons en applications, infiltrations et perfusions.

Les applications directes peuvent se faire :

1° Avec des solutions de Pénicilline dans l'eau ou mieux, le sérum physiologique. La concentration la plus courante est de 250 U. O./cc. Ces solutions servent à faire des irrigations, des lavages ou à imprégner des mèches ou des compresses qui sont laissées au contact du foyer. R. Richou a aussi employé des filtrats bruts stabilisés sous le nom de complexes antagonistes.

2° Avec des poudres de Pénicilline pure ou mélangée à d'autres produits, surtout aux sulfamides.

3° Avec des pommades, dont voici un type de préparation : mélanger 150 gr. de lanoline, 120 gr. d'huile de Castor, 270 gr. d'eau distillée, porter le tout à 70° et ajouter 90 cc. d'une solution de Pénicilline titrant 800 U. O./cc.

L'Hôpital Pasteur propose de mélanger 10 gr. de lanoline, 10 gr. d'eau et 1.000 à 10.000 U. O. de Pénicilline, puis d'ajouter 10 gr. de vaseline, 10 gr. d'huile de foie de morue et 5 gr. de sulfamide.

4° Avec des crayons ou bougies que l'on place dans le foyer. Cette forme vient d'être mise à notre disposition tout récemment par l'industrie française.

Les infiltrations se font dans les foyers localisés, facilement accessibles, au moyen de multiples injections de petites quantités de Pénicilline diluée à 1.000 U. O./cc. Pour rendre ces infiltrations moins douloureuses, on ajoute 1 à 3 % de novocaïne.

A propos de cette méthode, se pose la question suivante: « Il est permis de se demander si les blessures vasculaires qui ne manquent pas de se produire dans ces infiltrations, ne peuvent pas être responsables du passage des germes dans le sang et se trouver ainsi à l'origine d'une généralisation de l'infection. Malgré les succès enregistrés chez l'homme, nos échecs nous inclinent à la prudence. » (Lasserre, Puget, Trémouilhe). C'est pourquoi il est au moins prudent de compléter ces infiltrations en foyer septique par un traitement général.

Les perfusions cavitaires se font dans toutes les séreuses splanchniques, articulaires, synoviales, avec des solutions de Pénicilline de concentration extrêmement variable. L'injection est poussée à l'intérieur de la séreuse; il est, selon les cas, recommandé de laisser s'écouler avant de faire l'injection, une partie du liquide contenue dans la faire l'injection, une partie du liquide contenu dans la séreuse. Cette diminution de volume peut être à la source d'une amélioration et le liquide écoulé est toujours pré-

cieux pour l'identification du germe responsable de l'infection.

Dans les diverses formes de pénicillinothérapie, il faut respecter quelques règles essentielles, à savoir :

Réaliser toujours une asepsie aussi rigoureuse que possible, les coli notamment peuvent nuire à l'effet de l'antibiotique;

Avoir soin de conserver au frigorifique les compositions instables. Conserver un pH voisin de 7. Ceci a une grosse importance lorsqu'on associe des sulfamides à la Pénicilline. En effet, les solutions sulfamidées ont un pH = 11 sauf les solutions de 1162 F à 0,85 % et les solutions de sulfathiourée à 0,33 % qui ont un pH voisin de 7.

Proscrire aussi l'emploi des oxydants tels que le permanganate et les hypochlorites qui détruisent la Pénicilline immédiatement.

En suivant cette méthode, la pénicillinothérapie locale nous est apparue d'un grand intérêt en pathologie chirurgicale vétérinaire. Les observations III, IV, VIII, XXI et XXII sont des succès dus à la pénicillinothérapie locale. Dans l'observation XI, la première injection intrapéritonéale parait bien avoir permis de minimiser le traitement général.

Dans cette observation, le traitement général a été associé au traitement local. Cette association s'impose lorsque le foyer n'est pas étroitement localisé ou lorsque l'infection se présente sous les signes d'une particulière gravité.

IV. PENICILLINOTHERAPIE GENERALE

Le traitement général est le plus ancien. Il était le seul employé au début de la pénicillinothérapie. Depuis, le traitement local l'a concurrencé, mais ne pourra jamais le remplacer. Le traitement général reste indiqué dans toutes les affections graves à germes pénicillino-sensibles, et surtout dans toutes les affections s'accompagnant de bactériémie.

Nous allons étudier les voies d'introduction, les modalités de l'administration, la posologie et le moment de l'intervention.

Les voies d'introduction chez l'homme sont variées. Les premières employées furent les voies veineuses et intra musculaires. Elles furent ensuite généralement abandonnées pour la voie sous-cutanée qui est de loin la plus pratique. Quelquefois, cependant, on continue à employer la voie intra musculaire pour obtenir une diffusion plus rapide du produit, ou pour bénéficier des avantages de la Pénicilline-retard. La voie veineuse est encore utilisée pour administrer la Pénicilline en « goutte à goutte ». Par ce procédé, on injecte un à deux litres de solution diluée par 24 heures, ce qui maintient la concentration sanguine à un niveau pratiquement constant. Le seul inconvénient chez l'homme réside dans les risques de phlébites.

Ce procédé est inutilisable en médecine vétérinaire où les malades sont trop peu dociles. Il ne nous reste donc que deux voies d'introduction : la voie intra musculaire et la voie sous-cutanée. La première était obligatoire tant

que nous avions à faire à des Pénicillines insuffisamment purifiées. Elle est encore indiquée aujourd'hui comme en thérapeutique humaine pour atteindre rapidement une forte concentration sanguine ou pour l'emploi de certaines Pénicillines-retard. A part ces circonstances, depuis que nous avons à notre disposition des produits purs cristallisés, notamment la Pénicilline G, nous utilisons la voie sous-cutanée. Sur tous nos animaux, c'est la voie la plus commodément accessible et elle est très bien supportée par tous les sujets.

La voie buccale est peu employée, car on est obligé d'enrober le médicament pour le protéger des sucs gastriques dont l'acidité détruirait la Pénicilline.

Le rythme de répétition des administrations est, d'après les classiques, d'une injection toutes les trois heures. C'est le plus communément employé. Il permet d'obtenir une pénicillinémie légèrement variable, mais dont les minima sont supérieurs à la concentration indispensable pour inhiber la multiplication du germe.

Nous avons été plusieurs fois dans l'impossibilité d'administrer ce médicament toutes les trois heures. Nous avons alors espacé les injections en augmentant fortement les doses. Les résultats ont été sensiblement les mêmes et nous nous demandons si ce procédé n'est pas en clinique ausi avantageux que le procédé classique.

En effet, la Pénicilline étant bactériolytique et bactériostatique, mais ne lysant que des microbes en voie de reproduction, ne vaut-il pas mieux laisser baisser par moment la pénicillinémie pour permettre aux microbes atteints par la bactériostase et non lysés, de reprendre un

stade de reproduction et d'être lysés lorsque la pénicillinémie s'élève à nouveau ?

Aujourd'hui, l'intérêt de ce problème est moindre puisque nous avons des possibilités de maintenir plus facilement la concentration de la Pénicilline dans le sang. L'adjonction de solvants spéciaux ralentit sensiblement la résorption de la Pénicilline. Par de tels procédés, on est arrivé à réduire le rythme des injections à deux par jour.

La première en date des « Pénicilline-retard » est celle de Romansky. Il émulsionne avec une solution de Pénicilline concentrée un mélange d'huile d'arachide et de cire blanche.

On utilise aussi comme solvant retard l'huile cholestérinée. Remarquons en passant que le nom de solvant est mal choisi; il s'agit d'émulsion et non de solution. Dans ce procédé, l'émulsion est considérablement facilitée et stabilisée par la présence, dans l'huile, du cholestérol qui abaisse la tension superficielle.

Dans ces deux procédés, le principe de la préparation est basé sur l'élimination extrêmement lente des émulsions eau dans l'huile, injectées dans l'organisme. Il ne s'agit pas d'un retard obtenu en freinant l'élimination rénale dont l'effet serait dangereux, mais d'un retard à l'absorption du médicament.

Un autre produit, véritable solvant, a été utilisé : le Subtosan; c'est une solution hydro-saline de polyvinylpyrrolidone à 25 %. Il doit s'injecter par voie intra musculaire, alors que les deux premiers sont très bien tolérés par voie sous-cutanée.

La Pénicilline au sang, mélange de Pénicilline et de

sang, injectée sous la peau, joint aux avantages des autres Pénicillines-retard, ceux de l'autohémothérapie et ceux de l'économie. Peut-être, cette méthode serait-elle moins sûre.

On a encore cité comme substances-retard la procaïne et les stéarates d'aluminium.

Quant à la posologie, il n'y a rien d'absolu. Nous avons vu dans la première partie qu'une concentration de Pénicilline dans le sang égale à 0,156 U.. O./cc. était nécessaire pour que l'antibiotique soit actif vis-à-vis du staphylocoque.

Mais d'autre part, MARSHALL émet l'hypothèse suivante : il semble qu'il existe un effet antibactérien persistant de la Pénicilline bien après sa disparition du sang. Ces deux données sont difficiles à concilier pour déterminer une posologie précise.

Nous nous en rapportons à la bibliographie. Pour l'homme, on admet une dose de 2.000 U. O. par kilogramme et par vingt-quatre heures, soit pour un homme de 65 kilogs, 130.000 U. O. par jour.

Pour le cheval, d'après CARNUS, LHOUMEAU et COURTADE, 1.500.000 U. O. par jour et d'après BOLL et DINNOCK, 2.400.000 seraient suffisants.

Pour le chien, MARTY emploie 2.000 U. O. toutes les quatre heures, soit 120.000 U. O. par jour.

Ce sont là des doses moyennes, et elles peuvent varier avec les circonstances : elles sont en effet, liées à la nature du germe, plus exactement à sa sensibilité à la Pénicilline. Les gonocoques demandent des doses moindres que

bacillus subtilis. Elles sont encore liées à la gravité de l'infection et à son caractère évolutif : une infection chronique est toujours bien plus tenace qu'une infection aiguë et il faut multiplier les doses pour réaliser la cure.

La Pénicilline purifiée étant pratiquement atoxique, il semble que nous puissions, sans danger, mettre en œuvre de très fortes doses contre les infections chroniques ou particulièrement graves.

D'autre part, pour en revenir à la variabilité des doses, nous avons remarqué, sur des cas identiques, espacés d'un an, que les premiers traitements ont requis des doses moins fortes que les seconds. Il semble que déjà certains germes s'accoutument à la Pénicilline et que nous serons obligés avec le temps de faire varier notre posologie.

Quand devons-nous intervenir ? Sur ce point, tous les auteurs sont d'accord : il faut intervenir précocement, le plus tôt possible, pour plusieurs raisons : la guérison en sera plus facile, plus rapide, plus sûre. En évitant les complications, nous évitons les séquelles; enfin, la guérison étant plus rapide, elle reste plus économique, point de vue qui n'est pas négligeable dans notre médecine.

Il faut donc frapper vite et fort. Pour notre part, nous croyons ainsi pouvoir expliquer quelques échecs; dans les observations VI et VII, le traitement était à la fois tardif et faible. Dans les observations XVII, XVIII, nous aurions aimé disposer pour traiter des cas subaigus ou chroniques d'une posologie économiquement interdite.

V. APPRECIATION DES RESULTATS ET ARRET DU TRAITEMENT

L'arrêt du traitement est lié à l'appréciation des résultats.

S'il s'agit d'un insuccès, deux cas se présentent : la mort ou l'inefficacité du produit. Nous jugeons que la Pénicilline est inactive quand nous n'avons obtenu aucune amélioration après trois ou quatre jours de traitement si nous avons à faire à une affection aiguë, après huit ou quinze jours si nous traitons une affection chronique. Nous arrêtons alors brusquement la pénicillinothérapie.

S'il s'agit d'un succès, nous aurons assisté à une chute thermique de 1 à 3° et à une amélioration des troubles généraux et fonctionnels. Mais cette amélioration obtenue, devons-nous suspendre brusquement la pénicillinothérapie ?

Les classiques conseillent de prolonger suffisamment le traitement pour consolider la guérison et éviter les récidives. Ils veulent encore que l'arrêt soit progressif avec une posologie décroissante.

Bien différent est l'avis de MOLLARET qui préconise l'arrêt brutal. Il prétend, en effet, que si la stérilisation de l'organisme est complète au moment de l'arrêt, il est inutile de prolonger l'administration de l'antibiotique. Et si au contraire, la stérilisation est incomplète, les doses décroissantes n'aboutissent qu'à provoquer la pénicillinorésistance des « persisters ». Pour appuyer son point de vue, il nous donne une confirmation clinique : la cure

d'une rechute est plus facile après un arrêt brutal d'administration qu'après avoir maintenu des doses décroissantes.

Pour notre part, nous avons été satisfait d'une méthode mettant en œuvre un traitement assez long, avec un arrêt non précoce, mais brutal.

Dans les observations 2 et 5, un arrêt trop précoce paraît responsable des récidives.

Pour agir prudemment, CARNUS, LHOUMEAU et COURTADE conseillent de faire durer le traitement pénicillinique chez le cheval de 5 à 12 jours.

Lors de l'arrêt de la pénicillinothérapie, nous pouvons remplacer celle-ci par d'autres médicaments ou continuer ces derniers s'ils étaient d'emblée associés à la Pénicilline au cours du traitement. Ceci nous amène à envisager la question des associations thérapeutiques.

VI. ASSOCIATIONS THERAPEUTIQUES

Dans le domaine des antibiotiques, comme dans celui, plus exploré, de la sulfamidothérapie, un nombre déjà important d'observations confirme la supériorité des associations thérapeutiques sur des méthodes univalentes.

Le Professeur VERGE dit à ce sujet : « L'arithmétique classique perd ses droits puisque l'association de deux thérapeutiques dépasse la somme des résultats obtenus par chacune d'elles instituée séparément. »

Les associations se sont révélées d'une telle valeur que beaucoup ont été expérimentées. Les principales sont les

associations de la Pénicilline avec le traitement chirurgical, les médications chimiques, les sérums, les vaccins, les anatoxines et les traitements symptomatiques.

Dans le domaine de la pathologie chirurgicale, le traitement chirurgical ne doit jamais être négligé : il est toujours le premier temps indispensable de toute entreprise thérapeutique. Il est, en effet, toujours nécessaire, par exemple, de parer les plaies, d'éliminer les tissus mortifiés, sur lesquels la Pénicilline est sans action. D'autre part, le traitement chirurgical pourra permettre le traitement local d'un foyer primitivement inaccessible. A notre avis, il doit toujours précéder le traitement pénicillinique.

Au nombre des médications chimiques, la plus importante est la sulfamidothérapie. Les effets des deux médications s'ajoutent et se renforcent.

A côté de cet avantage, signalons que la pénicillinothérapie paraît susceptible de rendre sulfamido-sensible un germe primitivement sulfamido-résistant. Il y a plusieurs modes d'associations de ces deux thérapeutiques : on peut associer un traitement général sulfamidé, avec un traitement général pénicillinique, ou les deux thérapeutiques peuvent être associées localement, ou enfin l'une des deux médications peut être administrée localement et l'autre par voie parentérale.

La synergie de ces deux médicaments est toujours avantageuse. Au titre de la chimiothérapie, nous signalons encore l'association Pénicilline-cobalt ; d'après J. Verge, des traces de cobalt exacerbent de façon très opportune la valeur de la Pénicilline. Une autre association chimique est réalisée avec la novocaïne ; elle est surtout employée en pénicillinothérapie locale lorsqu'il s'agit d'atténuer l'élément douloureux.

La Pénicilline peut s'associer avec d'autres antibiotiques : pénicidine, gramicidine, tyrothricine. Cette dernière, en particulier, utilisée localement sur des traumatismes infectés et secondée par un traitement pénicillinique donne d'excellents résultats.

De nombreux sérums peuvent être administrés de concert avec la Pénicilline. Ils sont injectés séparément ou utilisés comme solvants retards pour l'antibiotique. Ces sérums viennent renforcer la défense de l'organisme par leur action antimicrobienne ou antitoxique. Le plus employé est le sérum antigangréneux; son action est indispensable dans le traitement des gangrènes, et les Américains considèrent même que la Pénicilline n'est qu'un excellent adjuvant du sérum.

Pour notre part, nous avons noté un échec avec la Pénicilline seule et un succès avec l'association. Le sérum anti streptococcique est aussi mis en œuvre utilement. Tous les sérums peuvent être associés à la Pénicilline. Nous citons dans un autre domaine, pour l'avoir utilisé avec succès, l'association Pénicilline-sérum rouget chez le porc.

Une association que nous avons souvent expérimentée au cours de nos observations, est la vaccinothérapie spécifique. Dans les polyarthrites des poulains nouveaux-nés, nous avons obtenu quelques bons résultats avec un vaccin à base de *B. abortivo equinus*, *Shigella viscosa*, *B. coli* et Streptocoques.

Dans le traitement des staphylococcies cutanées, l'anatoxine staphylococcique est recommandée par Richou et Millin. Ces auteurs ont obtenu des guérisons extrêmement rapides grâce à cette association. Cette médication est recommandée dans les maux de garrot, synovites suppu-

rées, lymphangites, plaies fistuleuses, javarts, complications de castration...

A côté de ces associations désormais classiques, il ne faut pas négliger les traitements symptomatiques capables d'exalter les défenses organiques. Tout ce qui augmente la phagocytose et qui soulage ou soutient le malade doit être mis en œuvre.

Les possibilités d'association avec la pénicillinothérapie sont donc étendues. Elles sont, pour le praticien, des armes d'une réelle valeur pour lutter contre les affections pénicillino-sensibles. Ces armes, de grande efficacité, n'ont pas de contre-indications, c'est pour nous un grand avantage.

VII. INCIDENTS. — ACCIDENTS

C'est là un très bref chapitre. En effet, la pénicillinothérapie en pathologie chirurgicale vétérinaire n'a donné lieu à aucun incident, ni accident. Dans notre première partie, nous avons cité les accidents provoqués chez l'homme. Rien de semblable en pathologie comparée. Au cours de nos observations, nous n'avons vu se manifester que quelques rares œdèmes sans gravité au point d'injection du produit, ces œdèmes rétrocédant rapidement sous l'effet de simples compresses chaudes. Quelle que soit la voie d'introduction, quelle que soit la dose (nous avons injecté jusqu'à 400.000 U. O. par jour à un jeune chat) et que le traitement soit local ou général, nous n'avons jamais noté d'incidents imputables à la Pénicilline.

Dans la bibliographie vétérinaire que nous avons pu consulter, nous n'avons trouvé qu'un article de MM. Darraspen et Florio signalant un inconvénient : ces auteurs

ont remarqué que sur les chiens à forme pulmonaire de la Maladie de Carré traités à la Pénicilline, les complications nerveuses étaient fréquentes. ROBIN a signalé aussi quelques accidents, mais tous semblent pouvoir se rapporter à l'emploi de produits impurs ou mal conservés. Les progrès de l'industrie mettent actuellement à notre disposition un produit bien purifié, la Pénicilline G, dont l'usage peut être jusqu'ici tenu pour inoffensif.

VIII. REGLES PARTICULIERES DE LA PENICILLINOTHERAPIE EN PATHOLOGIE CHIRURGICALE VETERINAIRE

Comme nous l'avons vu au cours des chapitres précédents, les règles de la pénicillinothérapie en pathologie chirurgicale vétérinaire sont les mêmes qu'en médecine humaine. Il y a cependant quelques points particuliers à la première. Cela vient de ce que notre thérapeutique est souvent dominée par un souci économique : le prix de revient du traitement doit être en rapport avec la valeur du malade; quelquefois même, il ne doit pas dépasser la différence existant entre la valeur marchande de l'animal et sa valeur de boucherie.

Ce souci d'économie a pour conséquence de nous interdire quelquefois la pénicillinothérapie.

Nous devons donc :

1° N'utiliser la Pénicilline que dans les affections à microbes sensibles. Pour cela, bien préciser le diagnostic, et chaque fois que possible, nous appuyer sur un diagnostic bactériologique.

2° Administrer la Pénicilline de manière à atteindre les microbes. Rechercher toujours le traitement local (il demande des quantités de produit bien réduites), et s'il est nécessaire, l'associer au traitement général.

3° Utiliser des doses suffisantes. L'emploi de doses trop faibles conduisant à un échec ne sera pas économique. Il convient de commencer par de fortes doses, et songer que lorsqu'on injecte 1.000.000 U. O. par jour à un homme de 70 kilogs, il convient de prescrire environ 10.000.000 U. O. par jour à un cheval de 700 kilogs. Hélas, de telles doses ne nous sont pas toujours permises et cette impossibilité est de nature à expliquer bien des échecs.

4° Prolonger le traitement assez longtemps, car toute récidive serait, pour certains, plus difficile à guérir que l'infection initiale.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Présentée par MM. Puget et Broqua,
Revue Médecine Vétérinaire, 1948, 443.)

Abcès intramusculaire du creux du flanc chez un cheval.

Un cheval entier de sept ans, percheron, de 600 kilos, présente le 15 mars une boiterie du postérieur droit. Le 20 mars, on note une raideur du train postérieur et la corde du flanc paraît en relief, très tendue. Le flanc est très douloureux.

Le 24 mars, une tuméfaction comble le creux du flanc, la température est de 38°. Le 26, apparaît un œdème déclive important et le 27 la tuméfaction, devenue fluctuante, est incisée.

L'abcès largement débridé laisse écouler un pus abondant, très riche en streptocoques. Le lendemain, l'œdème se résorbe et la cicatrisation est obtenue en trois semaines.

Le 30 mai, l'animal est de nouveau prostré, anorexique, immobilisé, couvert de sueur. Sa température est de 40°7. Sa conjonctive est subictérique, son pouls difficile à percevoir, tendu, sa respiration accélérée. Le pronostic étant très grave, il est décidé de faire appel à la pénicillinothérapie.

A 21 heures, température 41°3. On injecte 200.000 UO de Pénicilline G par voie intramusculaire.

A 24 heures, température 41°4 : même dose de Pénicilline et 10 cc. d'huile camphrée.

Le lendemain, 31 mai, à 3 heures : température : 40°3, encore 200.000 UO (I. M.).

A 6 heures, température 39°5, 100.000 UO (I. M.) et 10 cc. d'huile camphrée.

A 9 heures, température 39°8, 200.000 UO (I. M.).

A midi, température 40°4, 200.000 UO (I. M.).

A 15 heures, température 39°7, 200.000 UO (I. M.).

A 18 heures, température 40°2, 500.000 UO *in situ* en plusieurs injections tout autour du foyer, et 10 cc. d'huile camphrée.

A 21 heures, température 39°5, 200.000 UO (I. M.).

Le lendemain, à 6 heures, température 39°7.

L'état général commence à s'améliorer; l'animal mange un peu de foin, il s'intéresse à l'entourage; le flanc s'assouplit, les déplacements sont plus faciles. La pénicillinothérapie est remplacée par des injections journalières de 50 cc. de sulfathiazol et de 40 cc. de sérum antigangréneux.

Lentement, tout rentre dans l'ordre, mais le flanc reste tendu. Le 25, il est fait une friction vésicante sur le flanc. En 48 heures, un abcès s'ouvre spontanément.

Le 20 août, cet abcès est cicatrisé, l'animal définitivement guéri.

OBSERVATION II

Erysipèle phlegmoneux de la face.

Observation due à l'obligeance du Dr Baudean, de Castelnau-Barbarens (Gers).

Le 30 avril, une pouliche ardennaise de deux ans présente

des troubles de la préhension des aliments et une érosion circulaire d'un centimètre de diamètre à la lèvre supérieure.

C'est une plaie atone, grisâtre, donnant un liquide séreux citrin. La lèvre est œdématiée, douloureuse à la palpation; les ganglions de l'auge ont doublé de volume. Un traitement est institué avec 30 gr. par jour de Rubiazol.

Le 2 mai, l'œdème a augmenté déformant la joue gauche sur laquelle se voit un cordon lymphatique distendu et noueux. Les ganglions de l'auge ont atteint le volume d'un œuf et sont fluctuants. A la ponction, ils donnent un liquide filant, avec de petits coagula fibrineux. La lèvre très douloureuse rend la mastication impossible. Température 39°7. Pendant trois jours, le traitement suivant est mis en œuvre.

Rubiazol à la dose journalière de 30 gr.
Sérum polyvalent : 50 cc.
Soluseptazine : 30 cc.

Malgré cela, l'œdème gagne le chanfrein, les deux joues, les parotides. La corde lymphatique augmente de volume et les nodosités ulcérées donnent un liquide filant.

Le diagnostic d'érysipèle est confirmé et, le 5 mai, à 20 heures, est commencé un traitement pénicillinique par vingt injections de 10.000 UO réparties sur la zone œdématiée, soit un total de 200.000 UO *in situ*, ceci en même temps qu'une injection intramusculaire de 100.000 UO.

A 23 heures le 5 mai, à 2 heures et 5 heures le 6, on répète l'injection intramusculaire de 100.000 UO.

Déjà, dans la journée du 6, à peine vingt heures après le début du traitement, on constate une amélioration sensible de tous les symptômes : la douleur s'atténue, la température descend à 39°, l'œdème diminue de volume et l'écoulement des plaies lymphatiques et ganglionnaires se tarit.

Le 6, l'animal a reçu 300.000 UO de Pénicilline, il en recevra 100.000 le 7 et 100.000 le 8. La température revient à la nor-

male, l'appétit est bon, l'œdème a disparu et les plaies sont en voie de cicatrisation.

Le 13, on note un peu d'œdème à la lèvre : il disparaît rapidement avec un traitement au Rubiazol. L'animal est guéri.

OBSERVATION III

Synovite petite sésamoïdienne par clou de rue.

Observation due à l'obligeance du Dr Perry, Vétérinaire à Eymet (Dordogne).

Un cheval de quatre ans, attelé à un quatre roues est mordu par deux chiens. Il s'échappe brisant brancards et harnais.

Le 14 novembre, l'animal présente de nombreuses plaies superficielles, surtout aux membres postérieurs. L'appui est normal, mais on note une boiterie très légère des deux postérieurs.

Le 24 novembre, s'installe une très forte boiterie du postérieur gauche et le 25 le relever est impossible.

La température est de 39°8, l'appétit nul. Le membre est œdématié du sabot au jarret. Le cheval étant couché, l'examen de la plaie du sabot et du paturon nous est plus facile; cette plaie se révèle pénétrante dans le tiers supérieur du coussinet plantaire, se dirigeant vers le centre du sabot et laissant écouler un liquide synovial mêlé de pus. Le diagnostic de synovite petite sésamoïdienne est posé, le pronostic très sérieux.

On institue le traitement suivant pour trois jours : 30 cc. de Sulfathiazol par voie veineuse chaque jour et, matin et soir, 50.000 UO de Pénicilline dans 5 cc. de sérum physiologique en injection dans la plaie.

Dès le second jour de traitement, apparaît une nette amélio-

ration : le cheval se relève et la tuméfaction diminue, l'écoulement devient moins important, l'appétit est recouvré.

Les quatrième, cinquième et sixième jour, plus de Sulfathiazol et une seule injection quotidienne de 50.000 UO de Pénicilline.

L'amélioration progresse régulièrement et le quinzième jour, il ne reste qu'une boiterie très légère.

Un mois plus tard, l'animal travaille normalement.

OBSERVATION IV

Exanthème coïtal du mâle.

Observation due à l'obligeance du Dr Laporte, Vétérinaire à Gimont (Gers).

Un étalon ardennais présente à la suite d'une gourme une balanite ulcérative. Pendant vingt jours, sans succès, il est traité avec sulfamides, mercurochrome, solution de permanganate, solution de Dakin : les ulcérations de la muqueuse persistent. On fait alors pendant trois jours deux applications journalières de pommade pénicillinée, de formule suivante :

Pénicilline : 100.000 UO.
Cocaïne : 1 gr.
Lanoline : 50 gr.

Dès le quatrième jour, les ulcères virent, la douleur disparaît et la guérison est totale en huit jours.

OBSERVATION V

Lymphangite suppurée.

Observation due à l'obligeance du Dr Lacourly, de Villefranche-de-Lauragais (Haute-Garonne).

Une jument de cinq ans, atteinte de lymphangite suppurée est traitée longtemps, mais en vain, par sulfamidothérapie locale et générale et irrigation avec une solution de Dakin ou de permanganate de potassium. Malgré cela, les abcès de l'extrémité inférieure du membre malade s'ulcèrent, et de nouveaux abcès apparaissent. L'un d'eux, ponctionné aseptiquement donne un pus crèmeux blanc-verdâtre qui se révèle riche en streptocoques et staphylocoques.

Il est alors administré au malade toutes les trois heures. pendant deux jours, 200.000 UO de Pénicilline et 30 gr. par jour de Sulfathiazol. Localement, on fait des applications de pommade pénicillinée titrée à 1.000 UO au gramme.

Treize des quinze ulcères rétrocèdent et cicatrisent. L'état général s'améliore, l'œdème diminue, la boiterie s'atténue.

Mais six jours après l'arrêt du traitement cinq ulcères s'ouvrent de nouveau.

OBSERVATION VI

Septicémie gangréneuse après castration.

Un cheval alezan, breton, cinq ans, est castré aux casseaux et debout le 20 novembre. Les casseaux et les instruments ont été bouillis, le champ opératoire désinfecté à l'eau crésylée. L'animal reçoit préventivement 40 cc. de sérum équin mixte antitétanique et antigangréneux.

Le 24, apparaît un œdème du fourreau, du volume des deux poings, mais l'appétit reste bon.

Le 26, appétit presque nul, température 39°3, faciès anxieux: œdème très important, distendant au maximum bourses et fourreau, débordant vers l'avant jusqu'au passage des sangles, vers l'arrière, le long du périnée jusqu'à l'anus; nous notons même un œdème diffus du plat de la cuisse droite. Les plaies sont livides, le fourreau distendu est froid, suintant.

Nous suspectons une septicémie gangréneuse et nous ordonnons 40 gr. de 1.162 F per os et 20 cc. de Soludagénan.

Le lendemain 27, l'appétit est nul, l'animal ne se déplace pas, température 39°1. Nous enlevons les casseaux et irrigons les plaies. Malgré les compresses chaudes, la zone froide du fourreau se précise. Nous faisons des scarifications au niveau de l'œdème; il s'en écoule un liquide rosé limpide.

Aussitôt, sans abandonner les sulfamides, nous instituons un traitement pénicillinique :

Le 27 novembre, à 15 heures, température 39° 1.

200.000 UO en I. M.
200.000 UO en dix injections dans la zone œdématiée.
A 18 heures, 100.000 UO (I. M.)
à 21 heures, 100.000 UO (I. M.) - température 39°3.
à 24 heures, 100.000 UO

Le 28 novembre,

à 3 heures, 100.000 UO (I. M.)
à 6 heures, 100.000 UO - température 39°7.
à 9 heures, 100.000 UO
à 12 heures, 100.000 UO - température 39°5.
à 15 heures, 100.000 UO
à 18 heures, 100.000 UO - température 39°3.
à 21 heures, 100.000 UO
à 24 heures, 100.000 UO - température 39°1.

Le 29 novembre,

à 3 heures, 100.000 UO (I. M.)
à 6 heures, 100.000 UO température 39°3.
à 9 heures, 100.000 UO température 38°5,

les œdèmes sont en légère régression, la zone froide du fourreau persiste, mais il se déplace plus facilement. Il présente même un peu d'agitation; il trépigne, avance, recule. Le cœur est violent; nous lui injectons 10 cc. de Solucamphre.

L'animal meurt dans la journée. L'autopsie confirme notre diagnostic de septicémie gangréneuse et les cultures effectuées à partir d'un métacarpe révèlent la présence de bacillus œdematiens.

OBSERVATION VI *bis*

Gangrène post-partum.

Une jument bretonne de sept ans ne peut mettre bas toute seule. Elle est trouvée le matin allongée, se débattant, sans pouvoir se relever, le poulain à demi expulsé. Après des tractions inconsidérées, le propriétaire appelle le Vétérinaire. Il s'agit d'un engagement prématuré d'un postérieur. Le poulinage est facile et rapide, mais l'état de la mère paraît grave. On ne sait pas depuis quelle heure elle souffre. Elle ne peut se relever, la vulve est fortement œdématiée, béante. La gangrène est à redouter. D'emblée, on commence un traitement avec l'association suivante :

Pénicilline 3.000.000 UO
Sulfamides 120 gr. en trois jours.
Sérum antigangréneux, 200 cc.

Durant la journée de l'accouchement et celle du lendemain, la suspicion de gangrène se confirme : l'œdème de la vulve devient froid, une mauvaise odeur s'en dégage, appétit nul, température oscillant autour de 40°. L'animal reste étendu. Il agite ses antérieurs, mais les postérieurs sont paraplégiés.

Le troisième jour du traitement, l'animal paraît un peu mieux; il prend un peu d'avoine, redresse la tête, la température descend à 39° et l'œdème de la vulve se réchauffe.

Les jours suivants, les sulfamides seuls sont continués. L'amélioration se maintient, bon appétit, l'œdème diminue. Mais l'animal reste couché.

OBSERVATION VII

Œdème malin de la face : septicémie.

Observation recueillie au service de clinique chirurgicale (Professeur R. LASSERRE).

Une jument de 15 ans, à terme le 10 mars, fait une chute le 22 février, provoquant une plaie légère au genou et une autre au chanfrein. Ces plaies sont lavées à l'eau crésylée.

Le 27 février, le propriétaire remarque une tuméfaction de la face.

Le Vétérinaire appelé injecte 20 cc. de sérum antigangréneux.

Les symptômes s'aggravant, la jument est dirigée sur l'Ecole Vétérinaire, où elle arrive le 28 février, tête basse, œil mi-clos. Elle présente du tirage respiratoire et du cornage. La tuméfaction étendue et diffuse déforme la face et s'étend à l'auge et au menton. La plaie est terne, sèche avec quelques gouttes de pus. On note un jetage muco-purulent. La tuméfaction est très tendue et douloureuse.

Le 28 février, à 17 heures, après un badigeon iodé de la plaie et de l'œdème, on procède à l'injection en trente points dans la zone œdématiée d'une solution de 100.000 UO de Pénicilline dans 100 cc. de sérum physiologique et par voie intramusculaire de 200.000 UO.

Il est administré en même temps :

Sérum antigangréneux : 40 cc.
Soluthiazomide : 50 cc.
Huile camphrée : 10 cc.

Les prélèvements de pus et de jetage révèlent la présence de staphylocoques, streptocoques, et diplocoques, ainsi que de rares bâtonnets.

A 20 heures, la tuméfaction gagne les joues, température 39°7. On injecte 200.000 UO en I. M. On répète cette injection à 24 heures; la jument respire plus difficilement.

Le 29 février, à 2 heures, la tuméfaction ayant encore augmenté, on procède à une trachéotomie d'urgence.

A 6 heures :

Pénicilline : 100.000 UO *in situ.*
100.000 UO en I. M.
Soluthiazomide : 50 cc.
Huile camphrée : 20 cc.

A 10 heures, la tuméfaction est de plus en plus tendue :

Pénicilline : 100.000 UO *in situ.*
200.000 UO en I. M.
Soluthiazomide : 50 cc.
Sérum antigangréneux : 50 cc.
Huile camphrée : 20 cc.

A midi, température 39°3 :

Pénicilline : 100.000 UO en I. M.
Compresses chaudes.

A 14, 16 et 18 heures, 100.000 UO en I. M. et à 18 heures, 200.000 UO *in situ*. Il y a une légère amélioration :

Soluthiazomide : 50 cc.
Sérum antigangréneux : 60 cc.
Caféïne : 0,50 gr.

A 20 heures, Pénicilline : 100.000 UO en sous-cutanée, mélangée à du sang de l'animal pour en ralentir la résorption.

A 22 heures, Pénicilline : 200.000 UO en I. M.

Le 1er mars, à 2 heures, l'animal agité paraît atteint de coliques. 50 gr. de Chloral n'agissent pas, mais le calme est recouvré après une injection de 40 cgr. de morphine.

A 4 heures, surviennent des tremblements généralisés: on injecte 20 cc. d'huile camphrée.

La mort survient peu après. L'autopsie confirme le diagnostic de gangrène et les prélèvements révèlent la présence de vibrion septique, de staphylocoque doré et de streptocoque hémolytique.

Il faut noter cependant que le liquide d'œdème avait été stérilisé par la pénicillinothérapie locale.

OBSERVATION VIII

Thrombophlébite de la jugulaire.

Observation due à l'obligeance du Dr Laporte, Vétérinaire à Gimont (Gers).

Une jument percheronne de quatre ans présente une thrombophlébite de la jugulaire droite, à la suite d'un accident survenu au cours d'une injection intraveineuse de B Q X. Quelques gouttes de ce liquide très irritant sont venues au contact de la tunique adventive de la veine.

Après avoir évolué favorablement pendant trois semaines, cette thrombophlébite se complique : l'œdème comble de nouveau la gouttière jugulaire sur toute sa hauteur, débordant sur le bord trachéal, le plat de l'encolure et le poitrail.

La température s'élève à 39°5, les troubles fonctionnels sont intenses. Il y a menace de thrombophlébite suppurée et d'emblée on fait appel à la pénicillinothérapie locale. On injecte en de nombreux points, dans toute la région œdématiée la solution suivante :

Pénicilline : 100.000 UO.
Novocaïne : 1 gr.
Sérum physologique : 100 cc.

Au bout de 48 heures, l'œdème a diminué de moitié et on renouvelle l'infiltration.

Deux jours après, il ne reste qu'un peu d'œdème déclive sur le bord trachéal et deux petits placards indurés, l'un au point de l'injection irritante, l'autre sous la peau qui recouvre le pectoral descendant. Les troubles fonctionnels ont disparu.

L'œdème est complètement résorbé dix jours plus tard, mais il reste un abcès ouvert en regard du pectoral. Il guérira en quelques jours. La veine sclérosée se présente comme un gros cordon fibreux.

OBSERVATION IX

Phlébite spermatique avec abcès métastatiques.

Observation recueillie au service de clinique chirurgicale. Professeur R. LASSERRE.

Un cheval castré par la méthode des casseaux est expédié de Bretagne à Carcassonne et presque aussitôt revendu.

Quelques jours après. la température de l'animal monte à 40°.

Il est hospitalisé le 27 mars : il est abattu, sa respiration est dyspnéïque, sa conjonctive congestionnée, son état général mauvais. On note un engorgement diffus du membre postérieur droit, avec des plaies sur la face externe du membre : il s'agit de plaies de décubitus et d'abcès métastatiques. L'étude du pus révèle une association strepto-staphylococcique.

Le postérieur gauche est tenu en abduction, l'exploration rectale révèle une tuméfaction irrégulière autour de l'anneau inguinal supérieur.

Du 27 au 29 mars, le cheval reçoit 2.000.000 UO de Pénicilline (une injection de 200.000 UO toutes les trois heures) et 40 gr. de Sulfathiazol.

Il s'ensuit une amélioration : l'animal est moins abattu, la respiration se rapproche de la normale, la conjonctive est moins injectée, l'appétit revient. La sulfamidothérapie est continuée à la dose de 20 gr. par jour.

Le 30, température 37°8, l'amélioration persiste et le 31 l'animal est gai, avec un bon appétit. Il se déplace facilement, mais toujours s'appuie en pince.

Après irrigation à la liqueur de Dakin, les plaies sont saupoudrées de Dagenan.

Le 2 avril, l'animal reprend sa tristesse, l'œil est ictérique, le pouls rapide, température 38°. Il mange son avoine, laisse son foin. On continue le traitement et on ajoute 20 cc. d'huile camphrée.

Le 3, une exploration rectale nous révèle que la tuméfaction qui entoure l'anneau inguinal a diminué, mais la phlébite gagne sur le haut.

Le 4 et le 5, on ajoute au traitement 50 cc. de Sulfathiazol à 20 % *in venes* et on pulvérise des sulfamides dans le trajet inguinal.

L'état du cheval est stationnaire. Le membre postérieur gauche est toujours tenu en abduction avec appui en pince. L'appétit est assez bon, la température oscille autour de 38°.

Ce traitement est continué jusqu'au 14 avril. Ce jour-là, apparaît une tuméfaction à la face interne du boulet gauche, en partie postérieure de part et d'autre des fléchisseurs. Elle remonte jusqu'à la moitié du canon.

A l'exploration rectale, il apparaît que la masse bourgeonnante de l'anneau inguinal supérieur gauche est toujours nette. A gauche de la symphyse pubienne, on sent un cordon un peu plus gros qu'un doigt, dur et adhérent à la paroi.

La plaie scrotale laisse écouler quelques gouttes de pus. Il semble cependant que l'état de l'animal s'améliore lentement.

Mais le 19, le jarret droit est atteint d'hydarthrose, avec une tuméfaction nette des trois cul de sac.

Le 21, le volume de la veine thrombosée a diminué. L'écoulement de pus par la plaie scrotale est arrêté.

Le 23, l'animal quitte les hôpitaux, le propriétaire doit continuer le traitement.

L'animal meurt dix jours après ayant présenté les signes d'une broncho-pneumonie.

OBSERVATION X

Phlébite spermatique avec phlegmon sous-péritonéal.

Observation recueillie au service de clinique chirurgicale. Professeur R. Lasserre.

Un cheval breton castré depuis un mois et demi présente de l'inappétence, de la tristesse et de l'abattement. Il y a une difficulté de démarche au train postérieur et un écoulement

purulent jaunâtre à la plaie scrotale gauche. Le cordon est légèrement enflammé et douloureux. A l'exploration rectale, le cordon apparaît de la grosseur du poignet sur 15 à 20 cm. de long, et très douloureux.

Le cheval est traité depuis huit jours par 40 gr. de sulfamides *per os* et par jour. Malgré cela, il y a funiculite compliquée d'un phlegmon sous-péritonéal, au niveau de l'anneau inguinal supérieur. La température oscille au-dessus de 39°.

Le 7 mai, à 10 heures, température 39°4 :

Huile éthéro-camphrée : 10 cc.
Pénicilline : 300.000 UO.

A 13, 16 et 19 heures :
Pénicilline : 100.000 UO.

A 20 heures, température 39°6 :
Pénicilline retard : 400.000 UO.

Le 8 mai, l'animal est plus abattu, l'appétit nul. On note sur l'encolure un œdème au lieu d'injection de la Pénicilline. Il cède rapidement à l'application de compresses chaudes.

A 11 heures, température 39°2 :
Pénicilline : 300.000 UO.

A 14, 17 et 20 heures :
Pénicliline : 100.000 UO.

A 23 heures :
Pénicilline retard : 400.000 UO.

Le 9 mai, l'appétit revient, l'état général s'améliore.

A 8 heures :
Pénicilline-sang : 400.000 UO.
Sulfathiazol *per os* : 30 gr.

A 14 et 20 heures :
Pénicilline-sang : 300.000 UO.

L'animal a donc reçu 3.000.000 d'unités.

Le 10 mai, l'appétit est bon. Le pus scrotal est strié de sang. On lui injecte 10 cc. d'huile camphrée et on lui fait prendre 30 gr. de Sulfathiazol. Ce traitement sera continué jusqu'au 24 mai.

Le 12, on couche l'animal et on touche la plaie et le moignon à la teinture d'iode.

La température baisse progressivement.

Le 25 mai, l'animal a repris 20 kilos. L'exploration rectale révèle toujours la tuméfaction du cordon veineux, mais la longueur de la partie épaissie a diminué.

Le 8 juin, on recommence à donner 20 gr. de Sulfathiazol par jour. Température 38°.

Le 17, l'inflammation du cordon a disparu. Il reste au-dessus de l'anneau inguinal supérieur gauche une calotte du volume du poing. L'état général est bon.

L'animal guéri quitte les hôpitaux.

OBSERVATION XI

Péritonite après ponction du Rumen.

Une belle génisse garonnaise d'un an météorise après ingestion de trèfle. Elle tombe et le propriétaire ponctionne la panse d'un coup de couteau.

Le lendemain, la température est de 39°. L'animal ne mange. ni ne rumine. On lave la plaie au mercurochrome plusieurs fois par jour et préventivement on donne 10 gr. de 1.162 F par jour.

L'animal reste huit jours sans manger. Il rumine très peu. Les défécations sont rares, les crotins durs et enrobés. Tempé-

rature 41° : faciès crispé, ventre tendu, dos voussé. La péritonite est nettement déclarée.

Continuant l'administration de 1.162 F, on injecte à 17 heures 200.000 UO de pénicilline dissoute dans 40 cc. de sérum physiologique dans le péritoine.

A 20 heures : 50.000 UO (sous-cutanée). Température 40°5.
A 3 heures : 50.000 UO (sous-cutanée). Température 39°6.
A 10 heures : 50.000 UO (sous-cutanée). Température 39°5.
A 12 heures : 50.000 UO (sous-cutanée). Température 39°3.

L'animal entre dès lors en convalescence.

OBSERVATION XI *bis*

Hernie étranglée, compliquée de péritonite.

Un porc de 50 kilos perd l'appétit le 19 juillet. Le 20, le propriétaire le laisse à la diète pensant à une indigestion. Le 21, le Vétérnaire appelé constate la présence d'une hernie ombilicale étranglée.

La réduction par taxis s'avérant impossible, l'opération est entreprise immédiatement. Le sac herniaire a le volume du poing. Des adhérences unissent les anses intestinales entre elles et au sac. L'inflammation des parois intestinales interdit de libérer les adhérences viscérales. L'anneau débridé, il s'écoule un liquide inflammatoire abondant : on peut évaluer la quantité totale de ce liquide à une dizaine de litres, la péritonite était donc déclarée depuis plus d'un jour.

La masse herniée est réintégrée sans être disséquée, des sulfamides en poudre sont introduits dans la cavité abdominale et l'opération terminée par les sutures.

Devant la gravité de la péritonite, on prescrit immédiatement 400.000 UO de Pénicilline pour les prochaines 24 heures.

Soit :

100.000 UO immédiatement après l'opération.
50.000 UO trois heures après.
50.000 UO trois heures après, et ensuite.
30.000 UO toutes les trois heures.

18 heures après l'opération, le porc se levait, marchait comme d'habitude. Son flanc et son abdomen n'étaient plus douloureux. Vingt-quatre heures après, on reprend l'alimentation. La guérison est définitive.

OBSERVATION XII

Complication de cure radicale de hernie.

Un poulain de trois mois, rachitique, est opéré d'une hernie ombilicale, le 20 août, selon la technique du Professeur R. Lasserre. Pas d'incident opératoire.

Le 31 août, alors que l'animal a depuis plusieurs jours repris le régime ordinaire, on observe qu'il recherche la position couchée, poussée jusqu'au décubitus latéral, sans se débattre. Il se relève de temps en temps, se rend à la mangeoire, mange quelques bouchées de fourrage, reste un moment debout et se recouche. Défécation normale, aucun signe de péritonite.

A l'examen de la suture opératoire, on trouve le pansement au collodion à demi détaché et une goutte de pus au point le plus rapproché du fourreau. Pas de sensibilité, pas d'œdème anormal.

Mais la région génitale est le siège de tuméfactions anormales, le cordon testiculaire gauche est engorgé et tendu aussi loin que l'on puisse le suivre vers l'anneau inguinal; son diamètre atteint 7 à 8 cm. Il est très douloureux à la palpation. Il donne à première vue l'impression d'une hernie inguinale. Le testicule correspondant n'est pas tuméfié, mais le testicule

droit est gros comme celui d'un poulain de trois ans, pâteux et douloureux, peu mobile. Son cordon ne présente rien d'anormal.

Nous croyons avoir à faire à une funiculite à gauche et vaginalo-orchite à droite, dues à une métastase inflammatoire septique ou non d'origine ombilicale.

Dans l'hypothèse d'une métastase septique, un traitement à la pénicilline est aussitôt établi : 100.000 UO à la première injection, puis toutes les trois heures 50.000 UO (400.000 en tout). Compresses chaudes sur la tuméfaction. La douleur s'atténue peu à peu et le poulain, en deux jours, reprend son attitude normale et sa gaîté. Mais seule la funiculite gauche rétrocède. La vaginalo orchite reste.

Le 11 septembre, des applications d'onguent populeum sur le testicule droit sont ordonnées. Un abcès mûrit et s'ouvre spontanément le 23. Il suppure quelque temps et la plaie du scrotum cicatrise.

La pénicillinothérapie semble avoir arrêté la marche d'une funiculite dangereuse, mais non celle de la vaginalo-orchite.

OBSERVATION XIII

Arthrite du grasset.

Pouliche bai trait demi-lourd, née le 8 mars 1947.

Le 13 mars, le propriétaire croit surprendre des signes de coliques et nous présente un poulain très constipé qui trépigne sur ses quatre membres. La température s'élève à 40°7. Son abdomen tendu n'est pas douloureux. Par contre, quatre articulations sont déformées par des tuméfactions diffuses; le jarret et le grasset gauches, le jarret et le genou droits. Ce sont les premiers signes d'une polyarthrite du poulain nouveau-né. Un

lavement de chloral calme la douleur et nous administrons une purgation au Sulfate de sodium, puis du Sulfathiazol.

Le 14 mars, la température est montée à 41°. Les signes de l'arthrite sont caractérisés au jarret et au grasset gauches. A la médication sulfamidée, nous ajoutons la vaccinothérapie sous-cutanée (Trivax : *Bacillus abortivo equinus, Shigella viscosa, B. coli, Streptocoques*) à raison de 5 cc. par jour et des massages des articulations atteintes au liniment méthylsalicylé.

Le lendemain 15, l'état général s'est aggravé et devient alarmant. A la constipation opiniâtre, s'ajoutent la crispation du faciès, l'accélération respiratoire et la prostation. C'est le tableau de la septicémie. Nous administrons Thiazomide (10 gr. par jour *per os*, Trivax 5 cc. par jour dans le tissu sous-cutané, vitamines B et D, huile ricin 50 gr., lavements, ferments lactiques 30 gr. *per os* par jour.

Ce traitement est poursuivi jusqu'au 26 mars, sans résultat. A cette date, la pouliche ne conserve plus la station debout et s'abandonne dans un décubitus latéral complet. La température atteint 42°. Le grasset gauche toujours très chaud et douloureux, est devenu énorme. La même thérapeutique est maintenue jusqu'au 30 mars ou nous associons sulfamides et B Q X. Les jours suivants, nous ne conservons que le traitement symptomatique qui améliore à peine l'état général tout en abaissant la température au voisinage de 40°. Le 17 avril, après cinq semaines d'une évolution très pénible, nous décidons d'instituer la pénicillinothérapie.

Après ponction du cul-de-sac de la synoviale articulaire, il s'écoule une quantité de liquide synovial citrin, épais. Nous injectons dans ce cul-de-sac 15.000 UO de Pénicilline et 15.000 UO par voie intramusculaire, la température monte à 42°. Toutes les trois heures, on continue les injections de 15.000 UO jusqu'à un total de 100.000 UO.

Le 20, la température est de 39°2, mais pas d'amélioration sensible. Nous recommençons le même traitement.

Le 28, grande amélioration, la température baisse peu à peu. Le grasset reste gros, mais beaucoup moins tendu. Plus de boiterie.

Le 30, la pouliche galoppe, gaie. Le grasset est encore tuméfié.

Le 1er mai, apparaît une tuméfaction douloureuse, musculaire, au niveau de la diaphyse du tibia droit. Elle disparaît en trois jours. Le grasset malade a repris la netteté de ses contours.

En juin, la guérison est parfaite, sans récidive, ni sequelle.

OBSERVATION XIV

Arthrite du grasset.

Poulain alezan, demi-lourd, né le 3 avril 1947.

Le 6, le poulain présente une boiterie à trois membres du postérieur gauche. Les culs-de-sacs synoviaux de l'articulation sont tendus : arthrite du grasset.

Nous ordonnons : Sulfathiazol : 10 gr. *per os* par jour.

Frictions de liniment méthylsalycylé.

Le 14 mars, nous n'avons obtenu aucune amélioration. Nous ponctionnons le cul-de-sac interne du grasset malade et après avoir laissé s'écouler un liquide synovial épais, nous injectons 20.000 UO de Pénicilline dissous dans 4 cc. de sérum physiologique. Toutes les trois heures, on injecte 15.000 UO en intramusculaire jusqu'à concurrence de 100.000 UO.

Le 22 mars, nous constatons une amélioration importante : le poulain ne boite plus, il est gai. Les culs-de-sacs synoviaux sont encore distendus, et au repos l'animal fléchit le membre malade.

Le 6 juin, la guérison est obtenue, mais le grasset n'est pas parfaitement net.

En juillet, guérison parfaite.

OBSERVATION XV

Arthrite du grasset.

Poulain de gros trait, né le 28 mars.

L'animal manifeste des signes de faiblesse dès sa naissance. Il ne se lève que difficilement. On constate une hernie inguinale double. Dans sa faiblesse, il urine dans son fourreau et l'urine coulant sur les membres postérieurs provoque une épidermite.

Le 11 avril, nous lui injectons 5 cc. de Trivax et ordonnons des onctions grasses sur la peau des postérieurs.

Le 17 avril, le poulain est toujours faible. Sa hernie est très volumineuse, de la grosseur d'une tête d'homme. La température s'élève à 39°7 et nous découvrons une arthrite du grasset gauche.

Nous lui injectons 5 cc. de Trivax et nous faisons faire sur le grasset arthritique des frictions avec un liniment méthylsalicylé.

Il ne s'ensuit pas d'amélioration, au contraire : le grasset droit s'empâte, le relever est impossible et la démarche difficile. La température oscille de 39 à 40°.

Le 24 mai nous décidons l'emploi de la Pénicilline. Nous ponctionnons les culs-de-sacs internes des grassets, nous laissons écouler un liquide synovial jaune épais et trouble, dont nous prélevons un échantillon en vue d'analyse et nous injectons 50.000 UO de Pénicilline dans chaque grasset. Nous faisons continuer les injections de Pénicilline toutes les trois heures à

raison de 20.000 UO chaque fois en sous-cutanée. Ceci jusqu'à un total de 200.000 UO.

En trois jours, la température tombe à 38°. L'analyse du prélèvement a révélé la présence du staphylocoque blanc.

Le 1er juin, les grassets sont encore fortement empâtés, mais l'animal s'alimente. La démarche est anormale, mais il est difficile de savoir si cela provient de ses grassets ou de la gêne provoquée par le volume de sa hernie. On n'a pas l'impression qu'il reste des symptômes douloureux.

Le 4 juin, pas de changement. Nous croyons à un échec de la Pénicilline. Nous faisons faire pendant douze jours 1 Trivax (5 cc.) par jour. Le 17 juin, nous décidons de faire un nouveau traitement de Pénicilline. Nous faisons un nouveau prélèvement de liquide synovial qui paraît plus clair, et nous refaisons le même traitement sur quarante-huit heures avec 400.000 UO de Pénicilline.

A l'analyse du prélèvement, tous les ensemencements sont restés stériles. L'animal était donc stérilisé à la suite du premier traitement de 200.000 UO.

Le 28 juin cependant, les grassets sont toujours aussi volumineux, mais les culs-de-sacs synoviaux paraissent moins tendus. L'animal est mis au pâturage; il se couche et se lève seul, mais la démarche est toujours gênée par sa hernie encore grosse comme une tête d'homme.

Au mois d'octobre, le propriétaire nous fait savoir que l'animal est guéri.

En avril 48, nous revoyons le poulain. Sa hernie n'a plus que le volume d'un œuf et ne le gêne plus. Les deux grassets sont parfaitement nets et il ne reste aucune trace d'arthrite. Cependant, l'animal est fortement rachitique. Nous ordonnons des vitamines D et des sels de chaux.

OBSERVATION XVI

Arthrite du grasset avec Salmonella.

Observation due à l'obligeance du Dr Sentenac, Vétérinaire à Rieumes (Haute-Garonne).

Un poulain de douze jours présente une arthrite close du jarret gauche avec entérite diarrhéique, 39°8 de température et altération sévère de l'état général.

Une ponction articulaire permet de prélever 40 cc. de synovie trouble qu'un examen ultérieur révèlera infectée par Salmonella. Une injection intra-articulaire de 100.000 UO de Pénicilline est pratiquée extemporanément.

A la suite de l'intervention, une amélioration se manifeste exclusivement sur le plan local où la diminution de la tension articulaire entraîne une diminution passagère de la boiterie. Mais les symptômes généraux ne sont nullement améliorés et les troubles fonctionnels recouvrent leur primitive intensité dès que l'hypertension synoviale s'est reconstituée. La mort survient le huitième jour.

OBSERVATION XVII

Polyarthrite.

Un poulain d'un mois présente des articulations dont les synoviales sont distendues : grassets, boulets, jarrets, épaules, genoux. L'articulation la plus atteinte est le grasset gauche. L'animal est gai, température 39°, il ne boite pas.

Après avoir ponctionné le cul-de-sac interne du grasset gauche, on injecte 100.000 UO de Pénicilline et on échelonne 500.000 UO en quarante-huit heures par voie sous-cutanée.

La synovie qui s'en écoule est très épaisse, presque gélatineuse et trouble.

Pendant quinze jours, on fait des frictions sur toutes les articulations avec un liniment méthylsalycilé. Mais il n'y a aucune amélioration.

Le 30 mai, je fais un nouveau prélèvement synovial dans le cul-de-sac interne du grasset gauche. La synovie est abondante et plus fluide que la première fois. L'analyse du prélèvement révèle un streptocoque et un staphylocoque blanc.

Le poulain ne boite toujours pas, mais son état est stationnaire : il mange, se déplace mais ne saute pas et tout en restant en bon état, son développement est ralenti. Les articulations son toujours déformées par les culs-de-sacs synoviaux distendus et par les gaines synoviales tendineuses.

Un traitement de six jours à 10 gr. par jour de Sulfathiazol *per os* ne donnera pas d'amélioration.

OBSERVATION XVIII

Un poulain de treize jours présente une boiterie du postérieur gauche, avec engorgement du jarret. Craignant une arthrite, j'injecte 20.000 UO de Pénicilline dans la synoviale articulaire et 20.000 par voie sous-cutanée. On injecte ensuite 160.000 UO en vingt-quatre heures sous la peau.

Huit jours plus tard, il n'y a pas d'amélioration, au contraire: la polyarthrite est nette, le grasset gauche et l'épaule droite son atteints. Le poulain est toujours couché, il faut l'aider à se relever, la température oscille autour de 39°.

Une ponction du cul-de-sac interne du grasset gauche donne un liquide synovial stérile, mais riche en polynucléaires. On refait un traitement de 400.000 UO de Pénicilline en quarante-huit heures.

N'obtenant pas d'amélioration, on a recours à la vaccinothérapie, à la sulfamidothérapie, à des frictions vésicantes. Tout est vain.

On fait alors un troisième traitement de 400.000 UO de Pénicilline en quarante-huit heures. La température reste toujours à 39°.

Mais il semble que certaines articulations se dégagent. Seuls restent atteints le grasset gauche et l'épaule.

Quelques jours plus tard, le poulain est trouvé mort. L'autopsie ne révèle que des lésions d'arthrite fortement marquées au grasset : les cartilages sont ulcérés, décollés par endroit, amincis, perforés. Le cartilage est bleu, avec des taches brunes.

OBSERVATION XIX

Arthrite fémoro-rotulienne.

Observation due à l'obligeance du Dr Delcasssé, Vétérinaire à Saverdun (Ariège).

Au premier signe d'arthrite du grasset sur un jeune poulain, un prélèvement synovial est effectué et 100.000 UO de Pénicilline G en solution dans 10 cc. de sérum physiologique sont injectées dans l'articulation par le cul-de-sac interne. En même temps, on fait appel à la vaccinothérapie et à la sulfamidothérapie générale.

Le prélèvement synovial, pourtant trouble, reste stérile.

L'injection articulaire de Pénicilline n'est suivie d'aucune amélioration spectaculaire comme à l'habitude. Mais le poulain finit par guérir au bout d'un mois et demi, délai au terme duquel il ne reste plus qu'un vessigon.

OBSERVATION XX

Arthrite ouverte.

Observation recueillie au service de clinique chirurgicale (Professeur R. LASSERRE).

Une pouliche demi-sang de deux ans se blesse gravement à l'occasion d'une chute. Son boulet postérieur droit et largement ouvert : la plaie découvre les deux tiers de la surface articulaire du métatarsien. Le boulet postérieur gauche présente une plaie contuse et déchirée du tendon extenseur antérieur des phalanges. L'animal se tient très difficilement.

Après toilette des traumatismes, la sulfamidothérapie locale est complétée par l'administration de 2.500.000 UO de Pénicilline.

Le 14 janvier, après avoir été soignée, la pouliche se couche. On lui fait 20 cc. de sérum antigangréneux, deux fois 10 cc. d'huile camphrée et :

à 16 heures : 200.000 UO en intramusculaire.
à 19 h. 30 : 200.000 UO en intramusculaire.
à 21 heures : 200.000 UO en intramusculaire.
à 24 heures : 200.000 UO en intramusculaire.

Le 15 janvier, le 16 et le 17, même traitement; les lésions restent inchangées, à peine une légère suppuration diffuse.

Les injections de Pénicilline sont arrêtées. Pendant quelques jours, l'animal prendra 20 gr. de Sulfathiazol. Pansements locaux au Sulfapyridine. Petit à petit, les plaies se recouvrent de bourgeons; l'écoulement synovial persiste.

Le 23 janvier, on ajoute au Sulfapyridine de l'acide borique à parties égales. A partir de ce moment, une amélioration lente mais régulière aboutira en un mois et demi à la cicatrisation des plaies et au relever de l'animal. Il restera une ankylose du boulet.

OBSERVATION XXI

Plaie de l'avant-bras.

Observation recueillie au service de clinique chirurgicale (Professeur R. LASSERRE).

Un chien danois accidenté présente le 4 juin une grosse perte de substance à la face interne de l'avant-bras droit. L'articulation radiocarpienne est ouverte et luxée, le carpe est pratiquement à découvert.

La plaie est nettoyée au Dakin, puis on imprègne la blessure avec 100.000 UO de Pénicilline dissoute dans 10 cc. d'eau. On ajoute à ce traitement la sulfamidothérapie locale et 20 cc. de sérum antigangréneux.

Le 5 juin, température 39°5, on procède à des soins locaux : nettoyage puis sufamidothérapie locale.

Le 7, les bourgeons charnus prolifèrent, on ajoute de l'acide borique aux sulfamides.

Le 9, on lave la plaie avec 50.000 UO de Pénicilline dissous dans 5 cc. de sérum physologique. Il y avait écoulement de sérosité articulaire. Même traitement le lendemain.

La plaie se referme, mais l'articulation reste ouverte.

Le 11, on saupoudre la plaie avec un mélange de camphre et de Sulfapyridine.

Le 12 et le 13, lavage à la Pénicilline (50.0000 UO dans 5 cc.).

Le 14, saupoudrage au Dagénan.

Le 15, 100.000 UO dans 10 cc. de sérum dans l'articulation qui laissait écouler du pus.

Le 16 et le 17, Dagénan, le 18, 50.000 UO de Pénicilline.

Il survient alors une cicatrisation rapide avec guérison par ankylose du genou.

OBSERVATION XXII

Hémopneumothorax par empâlement.

Observation recueillie au Service de clinique chirurgicale (Professeur R. LASSERRE).

Une chienne de trois ans, empâlée sur un racle-pieds le 10 février, a beaucoup saigné. Le lendemain, le propriétaire lave la plaie à l'eau oxygénée et suture la moitié antérieure de la plaie.

Le 12, elle est très fatiguée, présentant une respiration accélérée et discordante. La plaie va de la pointe de l'épaule à 5 cm. de la première mamelle pectorale.

A chaque expiration, un souffle d'air traverse la plaie. La peau et les muscles sont déchiquetés; il y a perforation de la cage thoracique entre deux côtes. L'orifice est partiellement obstrué par un caillot. Celui-ci est extirpé, on injecte 20.000 UO de Pénicilline dans 20 cc. dans la plèvre et on y pulvérise du Sulfapyridine. L'orifice est suturé de six points au catgut. La plaie est saupoudrée de Sulfapyridine, et imbibée de 1.000 UO de Pénicilline. On place une mèche au néococcyl, on suture et on fait un pansement.

Dans la soirée, on injecte quatre fois à la chienne : 2 cc. d'huile camphrée, puis 10 cc. de sérum antigangréneux et deux fois 100 cc. de sérum physiologique et 40 cc. de sérum glucosé. On fait une irrigation de la plaie avec 1.000 UO de Pénicilline dissoute dans 10 cc. de sérum physiologique. La respiration est presque normale.

Le 13 et le 14, même traitement avec pénicillinothérapie locale. Le 17, la plaie bourgeonne à l'intérieur. La respiration est discordante. On saupoudre la plaie avec un mélange de 1.162 F et d'acide borique. La plaie se referme progressivement, l'animal est guéri le 26 février.

CONCLUSION

1° L'expérimentation clinique sur laquelle repose notre travail nous permet d'affirmer l'efficacité de la pénicillinothérapie contre les complications suppuratives des traumatismes, certaines thrombo-phlébites suppurées, certaines péritonites et plusieurs variétés d'arthrite.

2° Le traitement des gangrènes semble pouvoir bénéficier des avantages de la méthode. Mais il est vraisemblable qu'il conviendrait d'utiliser une posologie trop onéreuse dans notre chirurgie.

3° La pénicillinothérapie locale constitue une méthode extrêmement utile, le plus souvent facile à réaliser et inoffensive.

4° La pénicillinothérapie générale par voie intra musculaire ou sous-cutanée supplée la méthode précédente ou la complète à des doses utiles variant suivant la nature et la gravité de l'infection entre 2.000 et 4.000 U. O. par kilog et par jour administrées par fractions égales toutes les trois heures.

5° La pénicillinothérapie permet de mettre en œuvre les avantages précieux de multiples associations médicamenteuses en tête desquelles prend place l'intervention chirurgicale proprement dite qui reste un inéluctable devoir.

Vu : *Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire rapporteur :*

R. Lasserre.

Vu : *Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire :*

P. Pons.

Vu : *Le Président de la Thèse :*

Sendrail.

Vu : *Le Doyen :*

Calvet.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 25 janvier 1949.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université :

Dottin.

BIBLIOGRAPHIE

ALTEMEIER (W. A.), FURSTE (W. L.) et CULBERSTON (W. R.). — La chimiothérapie de la gangrène gazeuse, *Arch. Surgery U. S. A.*, 1947, 668; *Bulletin d'orientation documentaire sur les antibiotiques*, 1948, 54.

ARNULF, GOGLAND, TARDIEU et TEMLAY. — La Pénicilline dans les plaies articulaires (Réunion médico-chirurgicale de la première armée française, 4, 1, 1944), *Presse médicale*, 1945, 46, 625.

BAUMANN et BOURGEON. — La Pénicilline dans le traitement des plaies de l'abdomen (Réunion médico-chirurgicale de la première armée française, 4, 1, 1944), *Presse médicale*, 1945, 46, 625.

BETHOUX (L.). —Septicémie grave à streptocoque hémolytique traitée par 7.000.000 U. de Pénicilline en vingt jours. Apparition d'un souffle d'endocardite aiguë au cours du traitement. Nécessité de fortes doses d'emblée, *Soc. méd. des Hôpitaux*, 15, 3, 46; *Presse médicale*, 1946, 14, 202.

BOGER (W. P.), ORITT (J. E.), ISRAEL (H. L.), FLIPPIN (H. P.). - Procaïne, Pénicilline G dans l'huile, *American Jour. Méd. Sci*, III, 1948, 215, 130; *Bull. d'orientation documentaire sur les antibiotiques*, 1948, 164.

BOLL (E. R.), DIMOCK (W. W.). — Posologie de la Pénicilline chez le cheval, *Jour. Of the american vet. med. ass.*, 1946, 108, 209; *Recueil de méd. vét.*, 1946, VI, 270.

Bonnet, Maury et Pérault. — Enregistrement photométrique du mode d'action de l'association Dagénan Pénicilline, *Annales I. P.*, 1946, 496; *Revue Vétérinaire militaire*, 1946, 241.

Boyer et Oger. — Arthrite suppurée du jarret; guérison par la Pénicilline, *Bull. Soc. Vét. Prat.*, 1947, 5, 233.

Cadenat (F.-M.). — La Pénicilline en chirurgie. *Acad. Méd.*, II, XII, 1945, 697.

Carnus (O.), Lhoumeau et Courtade (R.). — Pénicilline et tyrothricine. Contribution à l'étude de leur valeur et de leur emploi chez le cheval à la faveur d'un cas clinique. *Bul. de l'Acad. Vét.*, 1947, 6, 258, 268 et 288.

Castaigne (J.). — La pénicillinothérapie, *Journal médical fr.*, 1946, VII, 165.

Chaptal (J.) et Rey. — Erysipèle blanc ombilical de nourrisson, avec thrombophlébite profonde. Echec de la sulfamidothérapie, guérison par la pénicillinothérapie. *Presse médicale*, 1947, 440.

Chavannaz (Z.) et Léger (H.). — La Pénicilline retard, *Acad. de chirurgie*, 1947, 573.

Chavannaz (Z.) et Chalbert (Y.). — Les bases biologiques de la Pénicilline retard, *Acad. de chirurgie*, 1947, 583.

Clarke. — La Pénicilline dans le traitement de la gangrène infectieuse post-opératoire progressive, *Lancet*, 1947, 148: *Bulletin d'orientation documentaire sur les antibiotiques*, 1947, 246.

Colson. — Abcès intraosseux et pénicillinothérapie, *Soc. Chir., Lyon*, 12, XII, 46: *Presse médicale*, 1947, VII, 85.

Coppleson (V.-M.). — La Pénicilline en chirurgie abdominale. De son emploi par voie intrapéritonéale, *Med. J. Austra-*

lia, 1942, 292; *Bull. d'orientation documentaire sur les antibiotiques*, 1947, 418.

COURTADE. — Essais d'élimination de la Pénicilline chez le cheval, *Revue Vétérinaire militaire*, 1947, I, 24.

CURTILLET (E.). — La Pénicilline dans les infections gangréneuses des membres (Réunion médico-chirurgicale de la première armée française, 5, I, 1944), *Presse médicale*, 1945, 46, 625.

DARRASPEN, FLORIO, GRATECOS. — De quelques acquisitions dans le domaine de la pénicillinothérapie. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 1948, XI, 97.

DE GENNES (L.) et COURNOT (L.). — La Pénicilline, *Presse médicale*, 1945, 10, 119.

FABRY. — Arthrite du boulet, ouverte et suppurée, guérison par l'association Sulfamides-Pénicilline. *Bulletin Soc. Vét. Pratique*, 1947, III, 154.

FLEMING (A.). — Le rôle de la Pénicilline en pratique chirurgicale (XII[e] Congrès soc. intern. chir., 20, IX, 1947), *Presse médicale*, 1947, 58, 664.

FERRAUD, TARDIEU (P.) et CURTILLET (E.). — Observation de pénicillinothérapie intrapéritonéale continue (*Soc. Chir.*, Alger, 25, XI, 45; *Presse Médicale*, 1946, 24, 351.

FLOREY et FLOREY. — Administration générale et locale de la pénicilline (The Lancet, 27, III, 1943, I, 387). *Cah. Méd. Vét.*, 1945, 80.

FUCS (H.). — Est-il nécessaire de conserver la Pénicilline à basse température ? *Presse médicale*, 47, 38, 441.

GARDÈRES et FERON. — Corps étranger de l'œsophage, inextirpable par voie naturelle. Infection gangréneuse, pénicillinothérapie (*Acc. Chir.*, II, VI. 47: *Presse Médicale*, 1947, 37, 426.

GUILHOU (J.), THIERY (J.-P.) et MARTY (J.-P.). — Péritonite et vibrion septique, *Acad. Vét.*, 1945, VI, 172.

HEILMAN et HERREL. — La Pénicilline dans le traitement de la péritonite, *Vet. Med.*, 1944, 39, 330; *Encyclopédie Vétérinaire pratique*, 1946, 292.

HUSSENSTEIN (J.). — Autohémothérapie et Pénicilline dans le traitement des phlébites, *Sem. Hôp., Paris*, 1947, 2.861.

ISELIN et SUREAU. — La Pénicilline dans le traitement des suppurations pleurales et pulmonaires (Congrès de la Pénicilline, 14, IV, 46), *Presse médicale*, 1946, 34, 496.

KENNEY (J.-M.). — Traitement des infections superficielles à pyogènes par l'injection directe loco dolenti de Pénicilline (Surgery, 1947, 588), *Bulletin d'orientation documentaire sur les antibiotiques*, 1947, 192.

KISSOCK (M. W.), LOGUE (V.) et BARTHOLOMEW. — Nécessité de l'asepsie au cours des applications locales de Pénicilline, *Cah. Med. Vet.*, 1947, 57 (anal).

KOLHER (S. A.). — Activité synergique ou additive de composés chimiothérapiques, *Amer. J. Med. Scienc.*, 1948, 136; *Bull. d'orientation documentaire antibiotiques*, 1948, III.

KWEEKEL (J.). — Traitement des péritonites par la Pénicilline (Nedeol Tijdschn. voor geneesk, 1947, 1.004), *Bull. d'orientation documentaire antibiotiques*, 1947, 183.

LAGRO et ROUX-BERGER. — L'emploi de la Pénicilline, *Acc. Chir.*, 18, X, 1944; *Presse Médicale*, 1944, 250.

LASSERRE (R.), PUGET (E), TRÉMOUILHE (P.). — Pénicilline et chirurgie vétérinaire. Expérimentation clinique, *Revue Méd. Vét.*, 1949, t. XII, 1.

LEBAILLY (J.). — Contribution à l'étude de la valeur de la Pénicilline chez le cheval à la faveur d'un cas clinique, *Revue Vét. militaire*, 1948, I, 83.

LEGRAND (A.). — Traitement de l'érysipèle, *Presse médicale*, 1946, 820.

LEMERRE (A.) et LAPORTE (A.). — Congrès de la Pénicilline, 14, avril 1946, *Presse médicale*, 1946, 490.

LEMERRE (A), REILLY (J.), MOINE (M.) et RATHERY (M.). — Action de la Pénicilline dans les septicémies à microbes anaérobies, *Presse médicale*, 1946, IV, 49.

LEVADITI. — La Pénicilline, ses applications thérapeut., 1945.

LEVADITI et HENRY (H.). — Pénicilline et autolysine *Soc. Biol.*, 12, X, 46; *Presse Médicale*, 1946, 51, 711.

MARSHALL. — L'échelonnement des doses de Pénicilline dans les affections bactériennes (*Bull. jous. Hopkins. Hospital, U. S. A.*, mars 1948, 403); *Bull. d'orientation documentaire antibiotique*, 26 mai 1948, 164.

MARTIN et REBOUL. — Staphylococcie de la face à point de départ nasal guérie par injections locales de Pénicilline, associées à un traitement sulfamidé, *Soc. méd. des Hôpitaux*, 19, V, 44; *Presse Médicale*, 3, VI, 44, 168.

MARTIN (R.) et SUREAU (B.). — La Pénicilline et ses applications thérapeutiques, *Paris Médical*, 10, 1944, II, 115; *Cah. Méd. Vét.*, 1945, 79.

MARTY. — La mycothérapie en médecine canine, *Rev. méd. vét.*, 1947, II, 70.

MOLLARET (P.). — Sur un principe directeur, peut-être nouveau dans l'administration des antibiotiques : l'intérêt de l'arrêt brutal, *Bull. S. M. H. P.*, 1947, 643; *Bull. d'orientation documentaire antibiotiques*, 1947, 360.

MONDOR et LÉGER (L.). — La pénicillinothérapie dans les arthrites aigues (Congrès de Pénicilline du 14 mai 1946), *Presse Médicale*, 1946, 34, 490.

MONFRAIS. — Sur un cas désespéré de pariéto-péritonite sur la chienne, guéri par la Pénicilline, *Bull. soc. vét. pratique*, 1947, 4, 192.

MORCOS (Z.). — La Pénicilline et ses applications vétérinaires. Expérimentation préliminaire, *Vét. rec.*, 1945, 57, 45; *Encycl. vét.*, 1946, 291.

MORGENSTERN (M.) et GRUMBERG (A.). — La pénicillinothérapie retard, *Presse Médicale*, 1947, 32, 360.

NICAUD (P.), LAFFITE (A) et CIRILLI (M.). — Pyopneumothorax putride. Traitement par la Pénicilline, guérison. *Presse Médicale*, 1946, VII, 110.

NITTI, BOVET et FAGUET. — Activité antibactérienne *in vitro* et *in vivo* de l'association Sulfamides Pénicilline. *Ann. I. P.*, 1946, 7, 8, 687; *Rev. vét. militaire*, 1946, 242.

NORTH (E. A.), CHRISTIE (R), RANK (B. K.). — Staphylocoques résistants à la Pénicilline dans les blessures. *Presse Médicale*, 1947, 31, 349.

POINOT, PETRIAT, LOUTRE. — Quelques cas de pénicillinothérapie, *Presse Médicale*, 1945, 19, 247.

PUGET, BAUDEAN, DELCASSÉ. — Erysipèle et stomatite érysipélateuse chez le cheval. Sulfamidothérapie et pénicillinothérapie, *Rev. Méd. vét.*, 1948, t. XI, 531.

PUGET et BROQUA (M.). — Abcès intra-musculaire du creux du flanc chez un cheval, *Rev. Méd. vét.*, 1948, t. XI, 433.

RAGEMON et VANDAELLE. — Cellulite staphylococcique grave de la face compliquée de septicémie et guérie par l'association Sulfamides et Pénicilline, *Presse Médicale*, 1945, 33, 447.

RICHOU (R.) et MILLIN (J.). — Traitement des staphylococcies cutanées, *Bull. Ac. vét.*, 1947, VI, 247.

Rimbaud (L), Serres (H.) et Vedel (A.). — Septicémies et pénicillinothérapie, *Presse Médicale*, 1946, 44, 608, et 1947, 60, 689.

Robin (V.). — La Pénicilline, *Rec. méd. vét.*, 1944, XII, 177.

Rouques (L.). — Sur l'effet anticoagulant de la Pénicilline employée localement (Feming A. et Fisch (E), 1947, *British Médical Journal*, 16, VIII, 47, 242) ; *Presse Méd.*, 60, 690.

Sautey, Bénard et Chatot. — Phlegmon gangréneux du médiastin d'origine œsophagienne. Mediastinite. Pénicilline *in situ*, guérison, *Presse Médicale*, 1946, 39.

Semtner. — Emploi clinique de la Pénicilline dans la gourme du cheval, *Rec., vét. militaire*, 1946, 241.

Tavernier. — Pénicilline et affections ostéo-articulaires, *Soc. Chir., Lyon*, 5, XI, 46; *Pressé Médicale* 1947, VII, 85.

Térache (P.). — La Pénicilline, *Ann. Méd. Vét.*, 1946, 197.

Terasse (J.) et Lere (J.). — Pénicillinothérapie. Affections à streptocoques et infections puerpérales, *Journal Médic., fr.*, 1946, VII, 174.

Touraine et Ruel. — Gangrène gazeuse après injection d'adrénaline. Guérison par la Pénicilline, *Presse Médicale*, 1946, 61, 832.

Tran Ba Huy. — Septicémie à staphylococitium, consécutive à un anthrax de la lèvre inférieure guérie par la Pénicilline, *Soc. laryngologie des Hôpitaux de Paris*, 21, VII, 44; *Presse Médicale*, 45, 9, 110.

Tréfouel (J.). — Action comparée des Sulfamides et de la Pénicilline (Congrès de la Pénicilline, 14, IV, 46), *Presse Médicale*, 1945, 34, 490.

Tucker (J. L.) et Tepper (W. R.). — Traitement de l'arthrite suppurée chez le nourrisson et l'enfant par la Pénicilline

intra-articulaire, *The Journal Of Pediatric*, 1946, 711; *Bull. d'orientation documentaire antibiotiques*, 1947, 46.

Velu (H.). — La pénicillinothérapie et ses règles fondamentales, *Rev. Vét. militaire*, 1948, III, 139.

Velu (H), Serran (H.), Chabannaz (D), Benoist (D). — La Pénicilline peut-elle trouver sa place dans la pharmacopée vétérinaire, *Bull. Acc. vét.*, 1946, 5, 142.

Verhaege (M.) et Lagache (G.). — Pénicilline intrapéritonéale, *Soc. Chir, Lille*, 1947, 14, II, 85; *Presse Médicale* 1947, 345 et 294.

Verhaege (M.), Merlen (J.), Lorriaux et Lepan (R.). — Traitement des pleurésies purulentes aiguës de l'adulte par la Pénicilline, *Presse Médicale*, 1946, 38, 540.

Wolff (D. T.). — Emploi de la Pénicilline dans la péritonite aiguë diffuse, *Amer. Journ. Vet. Medic. Associ.*, 1945, 106, 304; *Encycl. Vét. pratique*, 1946, 292.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS. 9

INTRODUCTION. 11

PREMIÈRE PARTIE. — *Les Fondements de la Pénicillinothérapie*. 13

I. Historique. 13

II. *Penicillium notatum*. 16

III. La Pénicilline. 18

IV. Le Cycle de la Pénicilline dans l'organisme. 28

DEUXIÈME PARTIE. — *Utilisations cliniques de la Pénicilline en Chirurgie Vétérinaire*. 31

I. Généralités. 32

II. Indications. 33

III. Pénicillinothérapie locale. 35

IV. Pénicillinothérapie générale. 39

V. Appréciation des résultats et arrêt du traitement. 44

VI. Associations thérapeutiques. 45

VII. Incidents - Accidents. 48

VIII. Règles particulières de la Pénicillinothérapie en Pathologie Chirurgicale Vétérinaire. 49

OBSERVATIONS. 51

CONCLUSION. 81

BIBLIOGRAPHIE. 83